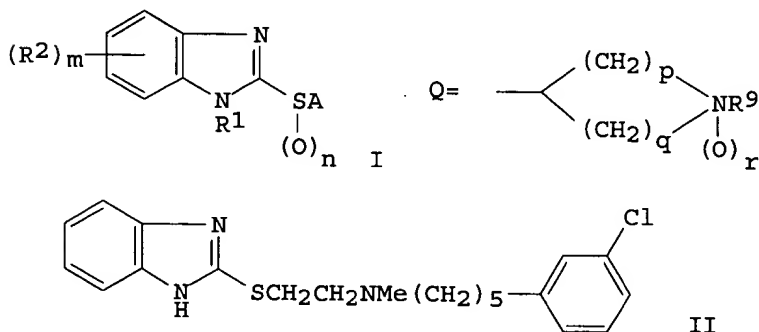


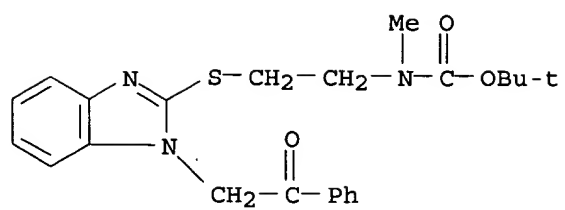
L11 ANSWER 7 OF 10 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1991:471600 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 115:71600
 TITLE: Preparation of benzimidazole-2-thiol derivatives as
 H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase (ATPase) inhibitors
 INVENTOR(S): Yoshida, Akira; Oda, Kozo; Tabata, Keiichi
 PATENT ASSIGNEE(S): Sankyo Co., Ltd., Japan
 SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 45 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: Japanese
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 03014566	A2	19910123	JP 1989-148151	19890609
PRIORITY APPLN. INFO.:			JP 1989-148151	19890609
OTHER SOURCE(S):		MARPAT 115:71600		

GI



AB The title compds. [I; A = CR6R7CR5R6N(O)1R3R4, Q; R3 = alkyl; R4 = aryl, aralkyl, aralkenyl, substituted alkyl; R5-R8 = H, alkyl, aryl, aralkyl; 1 = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1840, 1841, 1842, 1843, 1844, 1845, 1846, 1847, 1848, 1849, 1850, 1851, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1857, 1858, 1859, 1860, 1861, 1862, 1863, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1870, 1871, 1872, 1873, 1874, 1875, 1876, 1877, 1878, 1879, 1880, 1881, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1890, 1891, 1892, 1893, 1894, 1895, 1896, 1897, 1898, 1899, 1900, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1918, 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-014566

(43)Date of publication of application : 23.01.1991

(51)Int.Cl.

C07D235/28
 C07D401/00
 C07D405/12
 C07D409/12
 C07D417/12
 C07D498/06
 // A61K 31/415
 A61K 31/44
 A61K 31/535
 C07D513/04

(21)Application number : 01-148151

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 09.06.1989

(72)Inventor : YOSHIDA AKIRA
 ODA KOZO
 TABATA KEIICHI

(54) BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

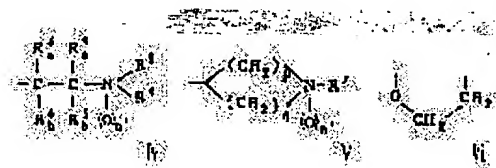
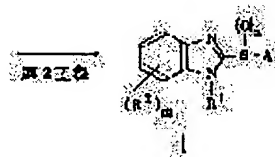
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I [A is a group of formula IV (R3 is alkyl; R4 is substituted alkyl, aryl, aralkyl, etc.; R5, R5, R6 and R6 are H, alkyl, aryl, etc.; n' is 0 or 1) or formula V (R7 is H, substituted alkyl or aralkyl; (p) and (q) are 1 or 2); R1 is H or forms CH2 together with the R6 or forms a group of formula VI together with R2 at the 7 position; R2 is H, alkyl, CN, halogen, carbamoyl, etc.; (m) is 1 or 2; (n) is 0-2].

EXAMPLE: 2[2-[N-4-(3-Fluorophenyl)butyl-N-methyl]aminoethyl]thio (1H)-benzimidazole.

USE: The compound of formula I has an excellent H⁺,K⁺-ATPase-inhibiting activity and is useful as a treating agent of human gastroenteropathy.

PREPARATION: For example, a thiol derivative of formula II is alkylated with a halogenating agent of formula: AY (Y is halogen), and the prepared compound of formula III is oxidized to provide the compound of formula I.



LEGAL STATUS

⑫ 公開特許公報(A)

平3-14566

⑤Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	⑬公開 平成3年(1991)1月23日
C 07 D 235/28		8412-4C	
401/00		7451-4C	
405/12		9051-4C	
409/12		9051-4C	
417/12		9051-4C	
498/06		8615-4C	
// A 61 K 31/415	ACL		
31/44			
31/535			
C 07 D 513/04	3 3 8	7822-4C	
審査請求 未請求 請求項の数 1 (全45頁)			

⑭発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体

⑮特 願 平1-148151

⑯出 願 平1(1989)6月9日

⑰発明者 吉 田 明 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑰発明者 小 田 晃 造 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑰発明者 田 端 敬 一 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑰出願人 三 共 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
 ⑰代理人 弁理士 大野 彰夫

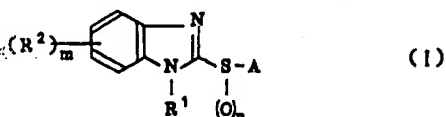
明 細 書

1. 発明の名称

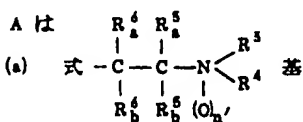
ベンズイミダゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



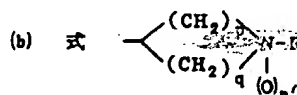
〔式中、



(式中、R⁵は低級アルキル基を示し、R⁴はアリール基、アラルキル基、アラルケニル基または置換基としてアシル基、シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、複素環式基若しくは式 $\begin{array}{c} -C-R^8 \\ || \\ N-OR^9 \end{array}$ 基

(式中、R⁸はアラルキル基またはアリール基を示し、R⁹は低級アルキル基を示す。)

を有する低級アルキル基を示し、R⁵、R⁶、R⁴およびR⁶は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、n'は0または1を示す。)または



(式中、R⁷は水素原子、アラルキル基または置換基としてアルコキシカルボニル基若しくは複素環式基を有する低級アルキル基を示し、n'は0またはR⁷が水素原子以外の前記の置換基を有する場合に1を示してもよく、pおよびqは1または2を示す。)

を示し、

R¹は水素原子、R⁶と共にメチレン基を形成するかまたは7位のR²と共に式 $\begin{array}{c} O \\ | \\ CH_2-CH_2 \end{array}$ 基を形成してもよい、

R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ハロゲン

原子、アシルオキシメチル基、アラルキルオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基または置換カルバモイル基を示し、 m は1または2を示し、 m が2である場合には R^2 は同一または異なった上記の置換基を示すことができ、

n は0, 1または2を示す。

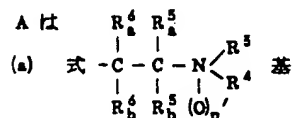
但し、 R^1 が R_b^6 と共にメチレン基を形成する場合には、 R^5 および R^4 は同一または異なって低級アルキル基またはアラルキル基を示すものとする。〕を有するベンズイミダゾール誘導体またはその薬理上許容される塩。

3. 発明の詳細な説明

〔発明の目的〕

本発明は胃酸分泌抑制作用及び抗潰瘍作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体及びその塩に関する。

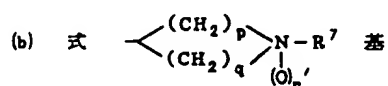
胃酸分泌の最終段階に關与する酵素である H^+ , K^+ -アデノシントリフォスファターゼ(以下 H^+ , K^+ -ATPase)を阻害することによって、胃酸分泌抑制作用を示すオメプラゾール、2-〔(3,5-



(式中、 R^5 は低級アルキル基を示し、 R^4 はアリール基、アラルキル基、アラルケニル基または置換基としてアシル基、シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、複素環式基若しくは式 $\begin{array}{c} R^8 \\ || \\ -C- \\ | \\ N-OR^9 \end{array}$ 基

(式中、 R^8 はアラルキル基またはアリール基を示し、 R^9 は低級アルキル基を示す。)

を有する低級アルキル基を示し、 R_a^5 , R_b^5 , R_a^6 および R_b^6 は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 n' は0または1を示す。)または



(式中、 R^7 は水素原子、アラルキル基または置換基としてアルコキシカルボニル基若しくは複素

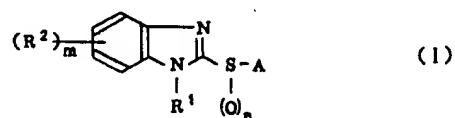
ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチル]スルフィニル〕-5-メトキシ-(1H)-ベンズイミダゾール(特開昭54-141783号)が抗潰瘍剤として臨床で有効であることが認められている。

本発明者らは鋭意検討の結果一般式(I)で表わされる新規ベンズイミダゾール誘導体がオメプラゾールより強い酵素阻害活性を有し、しかも優れた薬理活性をもっていることを見出し、本発明を完成した。

〔構成〕

本発明の新規なベンズイミダゾール誘導体及びその塩は、

一般式



〔式中、

環式基を有する低級アルキル基を示し、 n' は0または R^7 が水素原子以外の前記の置換基を表わす場合には1を示してもよく、 p および q は1または2を示す。)

を示し、

R^1 は水素原子、 R_b^6 と共にメチレン基を形成するかまたは7位の R^2 と共に式 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 基を形成してもよく、

R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ハロゲン原子、アシルオキシメチル基、アラルキルオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基または置換カルバモイル基を示し、 m は1または2を示し、 m が2である場合には R^2 は同一または異なった上記の置換基を示すことができ、

n は0, 1または2を示す。

但し、 R^1 が R_b^6 と共にメチレン基を形成する場合には、 R^5 および R^4 は同一または異なって低級アルキル基またはアラルキル基を示すものとする。〕で表わされる。

前記一般式(I)において、

R^3 で示される「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル基のような $C_1 \sim C_3$ の直鎖または分枝鎖アルキル基である。

R^4 で示される「アリール基」は、フェニルまたはナフチル基で、以下に述べる同一もしくは異なる1つもしくは2つの置換分を有してよく、その置換基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチルのような $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ベンチルオキシ、トリフルオロメトキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシのような1~4個のハロゲン原子によって置換されてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、7-フェニルヘプチル、7,7-ジフェニルヘプチルのような $C_7 \sim C_{19}$ のアラルキル基、ベンジルチオ、3-フェニルプロ

る。

R^4 で示される「アシル基を有する低級アルキル基」は、式 $-(CH_2)_L-C(=O)-R^{10}$ 基(式中、 L は1~6、

R^{10} はN-ベンジルアミノ、(N-メチル-N-3-フェニルプロピル)アミノ、(N-メチル-N-5-フェニルペンチル)アミノのような $C_7 \sim C_{12}$ のN-モノ置換もしくはN,N-ジ置換アラルキルアミノ基、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルのような $C_5 \sim C_7$ のシクロアルキル基、前記アリール基と同意義のアリール基、前記アラルキル基と同意義のアラルキル基である。)である。

R^4 で示される「シクロアルキル基を有する低級アルキル基」はシクロペンチルメチル、3-シクロヘキシルプロピル、4-シクロペンチルブチル、7-シクロヘプチルヘプチルのような $C_5 \sim C_7$ のシクロアルキル基を置換分として有する $C_1 \sim C_7$ のアルキル基である。

R^4 で示される「アルコキシカルボニル基を有す

ルチオ、4-フェニルブチルチオ、7-フェニルヘプチルチオ基のような $C_7 \sim C_{15}$ のアラルキルチオ基、ベンジルスルホニル、3-フェニルプロピルスルホニル、4-フェニルブチルスルホニル、7-フェニルヘプチルスルホニルのような $C_7 \sim C_{15}$ のアラルキルスルホニル基である。

R^4 で示される「アラルキル基」は、ベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルペンチル、5-フェニルヘキシル、ベンツヒドリル、7-フェニルヘプタメチル、7,7-ジフェニルヘプチルのような $C_7 \sim C_{19}$ の直鎖又は分枝鎖のアラルキル基で、アラルキル基のアリール部分の置換基は、前記アリール基と同一である。またさらにアラルキル基を構成するアルキル基にはシアノ基を置換分として有することができる。

R^4 で示される「アラルケニル基」は、シンナミル、4-フェニル-4-ブチニル、7-フェニル-3-ヘプタニルのような、 $C_9 \sim C_{15}$ の直鎖または分枝鎖のアラルケニル基で、アラルケニル基のアリール部分の置換基は前記アリール基と同一であ

る低級アルキル基」は、メトキシカルボニルメチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-プロポキシカルボニルプロピル、7-ベンチルオキシカルボニルヘプチルのような $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基を置換分として有する $C_1 \sim C_7$ のアルキル基である。

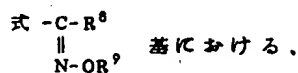
R^4 で示される「アリールオキシ基を有する低級アルキル基」は、2-フェニルオキシエチル、4-フェノキシブチル、7-フェノキシヘプチル基のようなアリールオキシ基を置換分として有する $C_2 \sim C_7$ の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基で、このアリールオキシ基を構成するアリール基は前記アリール基と同一の置換分を有することができる。

R^4 で示される「アラルキルオキシ基を有する低級アルキル基」は、2-ベンジルオキシエチル、2-(4-フェニルブチル)オキシエチル、3-(2-フェネチル)オキシプロピル、7-ベンジルオキシヘプチル、2-(6-フェニルヘキシル)オキシエチルのような $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキルオキシ基を置換分として有する $C_2 \sim C_7$ のアルキル基で、このアラルキル基を構成するアリール基は前

記アリール基と同一の置換分を有することができる。

R^4 で示される「複素環式基を有する低級アルキル基」は窒素原子、酸素原子、硫黄原子のいずれかを1~2個含む5~7員環複素環基、例えば2-ピリジルメチル、4-(2-ピロリル)ブチル、5-(3-チエニル)ペンチル、6-(2-フリル)ヘキシル、4-(2-チアゾリル)ブチル、7-(2-イソキサゾリル)ヘプチル、及びこれらに対応する部分もしくは完全還元型の基を置換分として有する $C_1 \sim C_7$ のアルキル基である。

これらの複素環式基には $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、フェニル基を置換基として有してよい。さらに複素環式基をもつ低級アルキル基は置換分を有するアリール基をもつことができる。そのアリール基の置換基は $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素のようなハロゲン原子である。



R^7 で示される「アルコキシカルボニル基を有する低級アルキル基」は、前記 R^4 で示されたアルコキシカルボニル基を有する低級アルキル基と同意義である。

R^7 で示される「複素環式基を有する低級アルキル基」は、前記の複素環式基を有する低級アルキル基と同意義である。

R^2 で示される低級アルキル基はメチル、エチル、プロピル、ペンチルのような $C_1 \sim C_5$ の直鎖または分枝鎖アルキル基である。

R^2 で示される「低級アルコキシ基」は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ペンチルオキシのような $C_1 \sim C_5$ の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基である。

R^2 で示される「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

R^2 で示される「アシルオキシメチル基」は、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチルのような脂肪族または芳香族アシルオキシメチル基である。

R^8 は、前記アラルキル基またはアリール基と同意義であり、

R^9 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチルのような $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。

R_A^5 , R_B^5 , R_A^6 , R_B^6 で示される「低級アルキル基」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。

R_A^5 , R_B^5 , R_A^6 , R_B^6 で示される「アリール基」は、フェニル、ナフチル基で、置換分として $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲン原子をもつことができる。

R_A^5 , R_B^5 , R_A^6 , R_B^6 で示される「アラルキル基」は、ベンジル、フェネチル、4-フェニルブチル基のような $C_7 \sim C_{10}$ のアラルキル基で、 R_A^5 , R_B^5 , R_A^6 , R_B^6 で示されるアリール基と同一の置換分を有することができる。

R^7 で示される「アラルキル基」は、 R^4 で示されるアラルキル基と同意義である。

R^2 で示される「アラルキルオキシ基」は、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシなどの $C_7 \sim C_{10}$ のアラルキルオキシ基であり、そのアラルキル基のアリール部分は、 R_A^5 , R_B^5 , R_A^6 , R_B^6 で示されたアリール基と同一の置換分をもつことができる。

R^2 で示される「アルコキシカルボニル基」は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニルのような $C_2 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基である。

R^2 で示される「置換カルバモイル基」は、N-メチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N-プロピル-N-フェニルカルバモイル基のような窒素原子に同一もしくは異なって、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくはフェニル基を有するカルバモイル基であるかまたは、4-メチル-1-ピペラジルカルボニル、ピペリジカルボニル基のような窒素原子1~2を含む5~7員環を形

成する置換カルバモイル基である。

なお前記一般式(I)を有する化合物において、S-オキシド、N-オキシド、 R_a^4 、 R_b^4 の結合する炭素、 R_a^5 、 R_b^5 の結合する炭素に基づく光学異性体が存在する。前記一般式(I)においてはこれらの光学異性体の混合物がすべて単一の式で示されているがこれにより本発明の記載の範囲が限定されるものではない。

また一般式において、好適な化合物としては、

- (1) R^3 がメチルである化合物
- (2) R^4 が $C_9 \sim C_{13}$ のフェニル基に置換分を有してよいアラルキル基、式 $-(CH_2)_L-C(=O)-R^{10}$ (式中、

R^{10} は前記と同意義を示す。)基、置換基としてシクロヘキシル基を有する $C_3 \sim C_7$ のアルキル基、置換基としてフェノキシ基を有する $C_3 \sim C_6$ のアルキル基、置換基として $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキルオキシ基を有する $C_3 \sim C_6$ のアルキル基、またはチエニル、フリル、ピリジル、もしくはチアゾリル基を置換基として有する $C_3 \sim C_7$ のアルキル基であ

04 R^5 がメチルで、

R^4 がフェニル基に置換基を有してよい $C_9 \sim C_{13}$ のアラルキル基、式 $(CH_2)_L-C(=O)-R^{10}$ 基(式中、 R^{10} は

前記と同意義を示す)、置換基としてシクロヘキシル基を有する $C_3 \sim C_7$ のアルキル基、置換基としてフェノキシ基を有する $C_3 \sim C_6$ のアルキル基、置換基として $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキルオキシ基を有する $C_3 \sim C_6$ のアルキル基、またはチエニル、フリル、ピリジルもしくはチアゾリル基を置換基として有する $C_3 \sim C_7$ のアルキル基で、

R_a^5 、 R_b^5 、 R_a^6 、 R_b^6 すべてが水素原子またはそれらのうち一つのみがメチルもしくはエチルで、他のすべてが水素原子で、 n' が 0 または 1 で、 R^1 が水素原子、 R^2 と共に式 $O-CH_2-CH_2$ 基を形成す

るか、または R_b^6 と共にメチレン基を形成し、 R^2 が水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、 $C_2 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子で、 m

る化合物

- (3) R^8 がフェニル基である化合物
- (4) R^9 が $C_1 \sim C_4$ のアルキル基である化合物
- (5) R_a^5 、 R_b^5 、 R_a^6 、 R_b^6 すべてが、水素原子、またはそれらのうち一つのみがメチルもしくはエチルで、他のすべてが、水素原子である化合物
- (6) n' が 0 または 1 である化合物
- (7) R^7 が $C_1 \sim C_4$ のアルキル基である化合物
- (8) p が 1 または 2 の化合物
- (9) q が 1 または 2 の化合物
- (10) R^1 が水素原子、 R_b^6 と共にメチレン基を形成するかまたは 7 位の R^2 と共に式 $O-CH_2-CH_2$ 基を

形成している化合物

- 01 R^2 が水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、または $C_2 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基である化合物
- 02 m が 1 または 2 の化合物
- 03 n が 0、1 または 2 の化合物

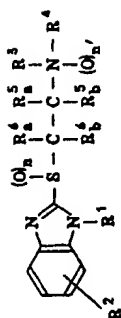
が 1 または 2 で、 n が 0 または 1 の化合物

05 p と q が 2 で、 R^7 が $C_1 \sim C_4$ アルキル基で、 n' が 0 または 1 で、 R^1 と R^2 が共に式 $O-CH_2-CH_2$

基を形成しているか、または R^1 が水素原子で、 R^2 が水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、もしくは $C_2 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で、 m が 1 または 2 で、 n が 0 または 1 である化合物を挙げる事ができる。

本発明の一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば第1～3表に記載する化合物をあげることができるが、本発明はこれら化合物に限定されるものではない。

第 1 表















№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
1	H	H	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	1	0
2	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	1	0
3	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	1	0
4	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	1	0







№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
5	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	1	0
6	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ -C ₆ H ₄ -Br	H	H	CH ₃	H	1	0
7	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	1	0
8	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ -C ₆ H ₄ -Br	H	H	CH ₃	H	1	0
9	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	1	0
10	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	1	0







№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
11	H	F	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₄ -Cl	CH ₃	H	H	H	1	0
12	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	CH ₃	H	1	0
13	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	1	0
14	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -O-C ₆ H ₃ (Br)-Cl	H	H	CH ₃	H	1	0
15	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	0	0
16	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	0	0







№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
17	H	4-COOEt	CH ₃	CH ₂ C(=O)-C ₆ H ₅	H	H	H	H	0	0
18	H	4-COOEt	CH ₃	CH ₂ C(=O)-C ₆ H ₄ -CH ₃	H	H	H	H	0	0
19	H	4-CH ₃ (7-OC ₄ H ₉)	CH ₃	(CH ₂) ₅ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	0	0
20	H	4-CH ₃ (7-OCH ₃)	CH ₃	(CH ₂) ₆ -C ₆ H ₄ -F	H	H	H	H	0	0
21	H	4-CH ₃ (7-C ₂ H ₅)	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	H	H	H	H	0	0
22	H	5-F	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0







№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _D	R ⁶ _A	R ⁶ _B	n	n'
23	H	5-Cl	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
24	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
25	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	CH ₃	H	H	1	0
26	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	CH ₃	H	1	0
27	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
28	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0








№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _D	R ⁶ _A	R ⁶ _B	n	n'
29	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
30	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	0	0
31	H	4-COOC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	0	1
32	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
33	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
34	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	0	0







№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _D	R ⁶ _A	R ⁶ _B	n	n'
35	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O- 	H	CH ₃	H	1	0
36	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O- 	CH ₃	H	H	1	0
37	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	1	0
38	H	F	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
39	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O- 	H	H	H	1	0
40	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	0	0

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _D	R ⁶ _A	R ⁶ _B	n	n'
41	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O- 	H	H	H	1	0
42	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂)- 	H	H	H	1	0
43	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	1	0
44	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	1	0
45	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	1	0
46	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	1	0

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
47	H	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	(CH ₂) ₃ -CH- 	H	H	H	H	0	0
48	H	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	1	0
49	H	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	0	0
50	H	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	0	0
51	H	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
52	H	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	0	1

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
53	H	5-OCH ₃	H ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
54	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
55	-(CH ₂) ₂ O-	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	CH ₂ -C(=O)- 	H	H	H	H	0	0
56	-(CH ₂) ₂ O-	-(CH ₂) ₂ O-	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O- 	H	H	H	H	0	0
57	H	5-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
58	H	5-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
59	H	5-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
60	H	5-OCH ₂ - 	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
61	H	5-Cl	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
62	H	5-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O- 	H	H	H	H	1	0
63	H	5-F	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
64	H	5-F	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0

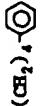


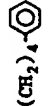
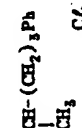
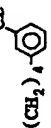
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
65	H	5-OC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	0	0
66	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
67	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ - 	H	H	H	H	1	0
68	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ - 	H	H	H	H	1	0
69	H	5-OC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	0	0
70	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0


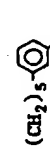


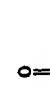

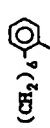
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
71	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH(CN)C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
72	H	4-OC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ CL	H	H	H	H	0	0
73	H	4-OC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ CL	H	H	H	H	1	0
74	H	4-OC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ CL	H	H	H	H	0	0
75	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH(S-C ₆ H ₅)C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
76	H	4-OC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	0	0

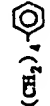
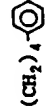
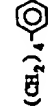

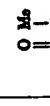
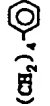
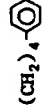
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
77	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH(C ₆ H ₅)C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
78	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH(S-C ₆ H ₅)C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
79	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH(S-C ₆ H ₅)C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
80	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ OCF ₂ CF ₂ H	H	H	H	H	1	0
81	H	5-OC ₃ H ₇	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ CL	H	H	H	H	0	0


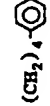


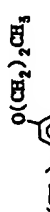
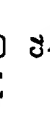
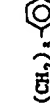
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
82	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
83	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ CL	H	H	H	H	0	0
84	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₄ CL	H	H	H	H	1	0
85	H	4-CF ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
86	H	5-CF ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
87	H	4-C(=O)-N(CH ₃) ₂	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0







№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
88	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
89	H	5,6-CL ₂	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
90	H	4-CH ₃ (7-OC ₂ H ₅)	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	0	0
91	H	4-CH ₃ (7-OC ₂ H ₅)	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
92	H	4-CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0
93	H	4-CH ₂ OC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	H	H	H	1	0







Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_a^5	R_b^5	R_a^6	R_b^6	n	n'
94	H	5-CH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
95	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
96	H	5-CN	CH ₃		H	H	H	H	1	0
97	H	4-COOCH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
98	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
99	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0








Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_a^5	R_b^5	R_a^6	R_b^6	n	n'
100	H	5-CH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
101	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
102	H	5-COOCH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
103	H	5-F	CH ₃		H	H	H	H	1	0
104	H		CH ₃		H	H	H	H	1	0
105	H	5-CH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0










Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_a^5	R_b^5	R_a^6	R_b^6	n	n'
106	H	5-Cl	CH ₃		H	H	H	H	1	0
107	H	H	CH ₃		CH ₃	H	H	H	1	0
108	H	H	CH ₃		H	H	CH ₃	H	1	0
109	H	5-CH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
110	H		CH ₃		H	H	H	H	1	0
111	H	4-COOCH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0


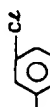


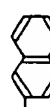

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_a^5	R_b^5	R_a^6	R_b^6	n	n'
112	H		CH ₃		H	H	H	H	1	0
113	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
114	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
115	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
116	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
117	H	5-CF ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0





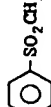

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
118	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
119	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-N(CH ₃) 	H	H	H	H	0	0
120	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-N(CH ₃) 	H	H	H	H	1	0
121	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-N(CH ₃) 	H	H	H	H	1	0
122	H	5-CF ₃	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
123	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0



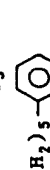

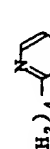
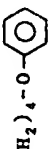
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
124	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
125	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
126	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ - 	H	H	H	H	1	0
127	H	5-F	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
128	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
129	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	1	0

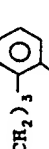



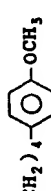
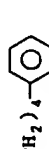
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
130	H	4-COOC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	CH ₃	H	0	0
131	H	4-COOC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₆ - 	H	H	CH ₃	H	0	0
132	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)- 	H	H	H	H	1	0
133	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	CH ₃	H	1	0
134	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H		H	1	0
135	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	CH ₃	CH ₃	1	0

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
136	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 		H	H	H	1	0
137	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	CH ₃ -CH-CH ₃ 	H	H	H	1	0
138	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	CH ₃	CH ₃	H	H	1	0
139	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)- 	H	H	H	H	1	0
140	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	CH ₂ - 	H	1	0
141	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	0	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
142	H	4-COOEt	CH ₃		H	H	H	H	0	1
143	H	4-COOEt	CH ₃		H	H	H	H	1	0
144	H	4-COOEt	CH ₃		H	H	H	H	0	0
145	H	5-F	CH ₃		H	H	H	H	1	0
146	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
147	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
148	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
149	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
150	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
151	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
152	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
153	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
154	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
155	H	F	CH ₃		H	H	H	H	1	0
156	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
157	H	5-OCH3	CH ₃		H	H	H	H	1	0
158	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
159	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0



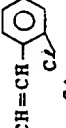
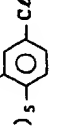
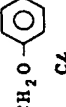
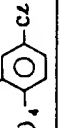
Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
160	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
161	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
162	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
163	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
164	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
165	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0

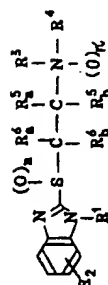
Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
166	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
167	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
168	H	H	CH ₃		H	H	CH ₃	H	1	0
169	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
170	H	H	CH ₃		H	H	CH ₃	H	1	0
171	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
172	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
173	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
174	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
175	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
176	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
177	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0





Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
178	H	H	CH ₃		CH ₃	H	H	H	1	0
179	H	5-OCH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
180	H	H	CH ₃		CH ₃	H	H	H	1	0
181	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
182	H	H	CH ₃		H	H	C ₂ H ₅	H	1	0
183	H	H	CH ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁶ _a	R ⁶ _b	n	n'
184	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
185	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
186	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
187	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
188	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
189	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
190	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5_a	R^5_b	R^6_a	R^6_b	n	n'
191	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ - 	H	H	H	H	1	0
192	H	H	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	1	0
193	H	4-COOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH=CH- 	H	H	H	H	0	0
194	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
195	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ O- 	H	H	H	H	1	0
196	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0



Δ	R^2	R^3	R^4	R^5_a	R^5_b	R^6_a	R^6_b	n	n'
1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
2	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
3	H	(CH ₂) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
4	H	(CH ₂) ₃ Ph	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
5	H	(CH ₂) ₅ Ph	(CH ₂) ₅ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	0
6	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0

Δ	R^2	R^3	R^4	R^5_a	R^5_b	R^6_a	R^6_b	n	n'
7	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
8	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
9	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ Ph	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
10	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
11	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
12	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
13	4-COOC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	0








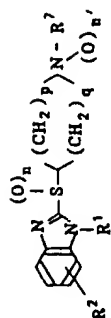
Δ	R^2	R^3	R^4	R^5_a	R^5_b	R^6_a	R^6_b	n	n'
14	F	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
15	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
16	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
17	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
18	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
19	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0
20	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0

表 3



№	R ¹	R ²	R ⁷	p	q	n	n'
1	H	H	H	2	2	1	0
2	H	H	CH ₂ -	2	2	1	0
3	H	H	CH ₂ -	2	2	1	0
4	H	H	CH ₂ COOCH ₃	2	2	1	0
5	H	H	CH ₃	2	2	1	0

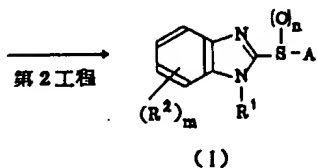
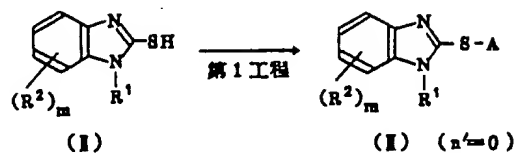
№	R ¹	R ²	R ⁷	p	q	n	n'
6	H	H	CH ₃	2	2	0	1
7	H	H	CH ₃	2	2	1	0
8	H	H	CH ₃	1	1	1	0
9	H	H	CH ₂ -	1	1	1	0
10	H	4-COOEt	(CH ₂) ₅ -	1	1	1	0
11	H	5-F	(CH ₂) ₄ -	1	1	1	0
12	H	H	(CH ₂) ₂ -	1	1	1	0
13	H	H	(CH ₂) ₃ -	1	1	1	0
14	H	H	(CH ₂) ₃ -	1	1	1	0

№	R ²	R ³	R ⁴	R ₀ ⁴	R ₀ ⁴	R ₀ ⁵	R ₀ ⁵	n	n'
21	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0
22	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0
23	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0
24	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0
25	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0

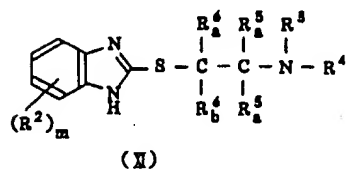
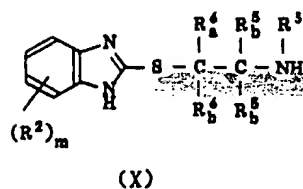
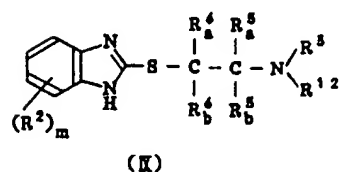
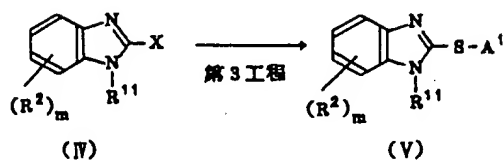
№	R ²	R ³	R ⁴	R ₀ ⁴	R ₀ ⁴	R ₀ ⁵	R ₀ ⁵	n	n'
26	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0
27	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0
28	H	CH ₃		H	-CH ₂ -	H	H	1	0

本発明に係る化合物(I)は以下の方法によって製造することができる。

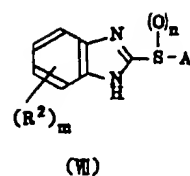
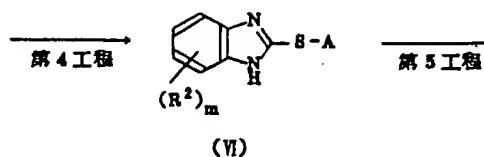
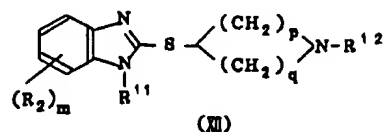
A 法



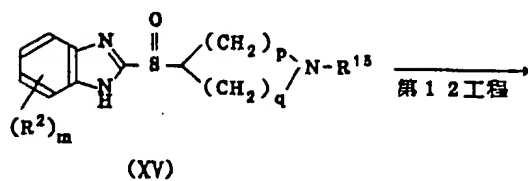
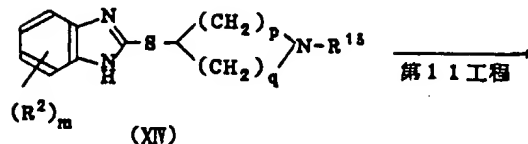
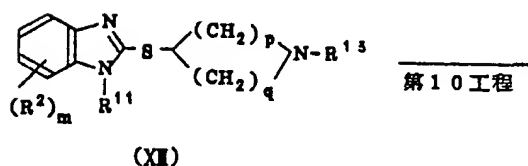
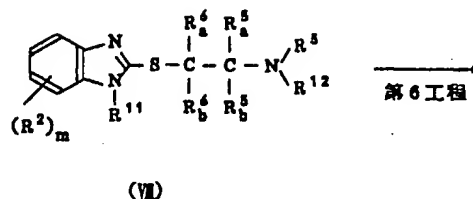
B 法

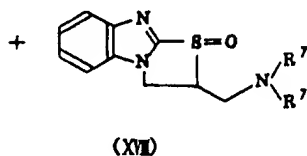
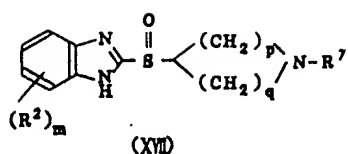


D 法



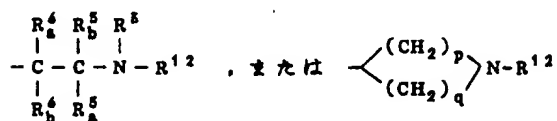
C 法





(p, q = 1)

上記式中、A, R¹, R², R³, R⁴, Rₐ⁵, R_b⁵, Rₐ⁶, R_b⁶, R⁷, m 及び n は前述したものと同意義を示し、A¹ は式 A,



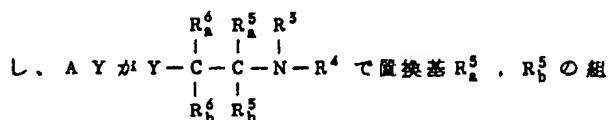
ニル基、アセチル基または p-ブチルオキシカルボニル基を示し、好適には p-ブチルオキシカルボニル基である。X は脱離基で例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；メチルスルフィニルエチルスルフィニルのような低級アルキルスルフィニル基；メチルスルホニル、エチルスルホニルのような低級アルキルスルホニル基；フェニルスルフィニル、トリルスルフィニル基のようなアリールスルフィニル基またはフェニルスルホニル、トリルスルホニル基のようなアリールスルホニル基を示し、好適には塩素原子、臭素原子、エチルスルホニルまたはフェニルスルホニル基である。

R¹¹ はアミノ基の保護基で、例えばフェニルカルボニルメチル、p-プロモフェニルカルボニルメチルのようなアリールカルボニルメチル基、またはベンジル、p-ニトロベンジル基のようなアラルキル基を示し、好適にはフェニルカルボニルメチル基である。R¹⁵ はアミノ基の保護基で、例えばトリフルオロアセチル基である。

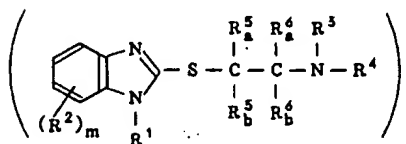
A 法は、本発明化合物 (I) 及び (II) に含まれる (III) を

製造する方法である。

A 法第一工程は、一般式 (III) を有する化合物を有する化合物を製造する工程で、一般式 (II) を有するチオール誘導体を、塩基の存在下で、一般式 A Y (式中、A は前述したものと同意義を示し (但し、n' = 0), Y は、塩素、臭素、のようなハロゲン原子を示す) と反応させることでアルキル化反応を行うことによつて達成される。但



み合せが、Rₐ⁴, R_b⁴ のそれと同一でないときには、目的化合物 (III) またはおよび転移生成物



が得られるが、この転移生成物も第 2 工程の原料として用いることができる。

使用される溶媒としては、本反応に関与しない

ものであれば特に限定なく、メタノール、エタノール、プロパノール、1-プロパノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドもしくはリン酸トリアミド類またはこれら有機溶剤と水との混合溶剤をあげることができ、好適にはメタノール、エタノール、1-プロパノールまたはそれらと水との混合溶剤である。

また使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、水酸化ナトリウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物およびアルカリ土類金属の水酸化物；トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-5-エン、ピリジン、2,6-ルチジン、N,N-ジメチルアニリンのような有機塩基があげられ、好適にはアルカリ金属水酸化物である。反応温度は特に限定はなく、例え

ば0～120℃で実施されるが、好適には10～60℃で行われる。反応時間は、主に反応温度、原料化合物の種類によつて異なり、例えば30分間～2日間であるが、好適には1～15時間である。

なお本工程の原料である一般式A¹Yを有する化合物は、公知の方法(J. Am Chem soc, 70 1820 (1948))或いは後述する方法により製造される。

反応終了後、目的の化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えば反応終了後、濃縮乾固して得られる残渣を水と塩化メチレンのような有機溶剤に分配し、有機溶剤層を水洗、乾燥した後、有機溶剤を留去することによつて得られる。得られた目的化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿、またはクロマトグラフィーなどによつて更に精製することができる。

第2工程は本発明の化合物^{である}一般式(I)を有する化合物を製造する工程で、化合物(II)の硫黄原子、場合によつては(III)の部分構造であるAに含まれている硫黄原子のみ、または硫黄原子と硫素原子の両方を酸化することによつて達成される。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従つて、反応混合物から採取される。例えば過剰の酸化物を分解するために10%亜硫酸ナトリウムのような還元剤を加え、塩化メチレンなどの溶剤で希釈し、得られる有機溶剤層を水洗、乾燥した後、有機溶剤を留去することによつて得られる。また、目的とする化合物が非常に水溶性の場合、水層または水層と用いた有機溶剤層の双方を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製することによつても得られる。

B法は本発明化合物(I)に含まれる化合物(VI)を別途に合成する方法である。

第3工程は一般式(V)を有する化合物を製造する工程で、化合物(N)に対する塩基の存在下における一般式A¹SHを有する化合物の付加脱離反応によつて達成される。

使用される溶剤としては、本反応に関与しないものなら特に限定なく、メタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類；

本工程の酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物があるが、好適にはm-クロロ過安息香酸、t-ブチルヒドロペルオキシドである。この反応の触媒として、バナジルアセチルアセトナート^{トリブチルアセチルアセトナート}などを用いることができるが、好適にはバナジルアセチルアセトナートをあげることができる。また本反応に関与することにより生成する過酸化物由来の酸性物質を除去するために、アルカリ金属炭酸塩あるいはその水溶液の存在下、酸化反応を行うことができる。使用される溶剤としては、本反応に関与しないものなら特に限定なく、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭素類、などがあげられ、好適にはハロゲン化炭素である。反応温度は10～50℃で行われ、好適には0～25℃である。反応時間は反応温度などによつて異なるが、通常は30分間～6時間である。

ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類；リン酸トリアミド類または水との混合溶剤をあげることができ、好適にはテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンである。

また使用される塩基としては化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、リチウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-5-エン、ピリジンなどの有機塩基があげられ、好適には1,5-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-5-エン、リチウムエトキシドである。反応温度は特に限定はなく、-20～150℃で実施されるが、好適には-10～100℃で行われる。反応時間は主に反応温度、原料化合物の種類によつて異なり、例えば30分間～2週間であるが、

好適には1時間から1週間である。なお本工程の原料である一般式 A^1SH を有する化合物は、公知の方法 (H. Barrera ら, J. Org. Chem. 27, 641 (1962)) または後述する方法によって製造される。

また、本工程においては、前述の単離された A^1SH の化合物を用いることなく行うことができる。

一般式 $R_{14}-B-A^1$ (R_{14} はベンジル、ベンツヒドリル、トリチルまたは p -トリルメチル基のようなアラルキル基) を有する化合物を液体アンモニア、モノメチルアミンのようなアミン類、場合によってはアミン類とテトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類との混合溶剤中、リチウムまたはナトリウムなどのアルカリ金属と作用させた後、過剰のアルカリ金属をメタノールやエタノールなどの低級アルコールを加えて分解し、反応に用いた溶剤を留去することによって、 A^1SM (M はリチウム、ナトリウムなどのアルカリ金属塩) を得、これに一般式 (N) の化合物を加えて行うことができる。使用される溶剤等

はエタノールのような低級アルコールまたは酢酸と低級アルコールの混合溶剤があげられる。反応温度には特に限定なく、通常は20~50℃で行われる。反応時間は反応温度によって異なるが、通常は1~24時間である。

アミノ基の保護基がベンジル、 p -ニトロベンジル基のようなアラルキル基の場合、相当する化合物を常圧下または加圧下、加水素水解することによって達成される。

使用する触媒としては、パラジウム、白金をあげることができる。使用される溶剤としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類をあげることができる。反応温度は特に限定されないが、通常20~100°である。反応に要する時間は1~10時間である。

反応終了後、アミノ基の保護基を除去する反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば反応液を塩化メチレンなどの溶剤で希釈し、反応に用いた金属もしくは金属の塩ま

の反応条件は前述のものと同一である。

この工程においては、一般式 A^1SH をいし A^1SM が空気で酸化されるため、窒素またはアルゴンのような不活性ガス気流中に行うことが望ましい。

反応終了後、本工程化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応液に酢酸または塩酸などの酸を加え、反応液を中和した後、濃縮乾固し、得られる残渣を5重ソウ水と塩化メチレンのような有機溶剤に分配する。有機層を水洗、乾燥し有機溶剤を留去することによって得られる。

第4工程は一般式 (V) (式中 A^1 は A を示す) のアミノ基の保護基 R^{11} を除去して、本発明化合物に含まれる一般式 (VI) ^{有する化合物} を製造する工程で、その反応はアミノ基の保護基 R^{11} によって異なる。

アミノ基の保護基 R^{11} がフェナシル、 p -プロモフェナシルのようなフェナシル基の場合には、その除去反応は、亜鉛のような還元能を有する金属を用いて行うことができ、好適には亜鉛である。使用される溶剤としては酢酸、メタノールもしく

たは触媒をセライトで濾過して除き、溶剤を留去するか、またはさらに留去後水と塩化メチレンのような有機溶剤に分配し、有機層を水洗乾燥後、溶剤を留去することによって得られる ^{である}。

第5工程は本発明に含まれる化合物一般式 (VI) ^{である} を有する化合物を製造する工程で化合物 (VI) の硫黄原子、場合によっては (VI) の部分構造である A に含まれている窒素原子のみ、または硫黄原子と窒素原子の両方を酸化することにより達成される。本工程は前述した第2工程と同じ方法によって行うことができる。

C法は本発明化合物一般式 (VI) ^{である} に含まれる一般式 (X) を有する化合物を、B法で述べた一般式 (V) に含まれる一般式 (VI) を有する化合物を出発原料として別途製造する方法である。

第6工程は一般式 (VII) ^{有する化合物} のアミノ基の保護基 R^{11} を除去して、一般式 (IX) を得る方法である。本工程は前述した第4工程と同じ方法によって行うことができる。

第7工程は一般式 (X) を有する化合物を製造する方法で、一般式 (X) のアミノ基の保護基 R^{12} を除去することによって達成される。用いられる反応はア

ミノ基の保護基 R^{12} によって異なる。

用いる保護基 R^{12} が α -ブチルオキシカルボニル基の場合は、酸を触媒とした反応によって行われる。使用する酸としては、トリフルオロ酢酸、臭化水素、塩酸、蟻酸などがあげられる。使用される溶剤としては、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭素；酢酸などの有機酸；アセトン、メチルエチルケトンなどの脂肪族アルキルケトン類；ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類をあげることができる。反応温度は特に限定されないが -30°C 乃至溶剤の沸点である、反応時間は反応温度による通常は $1 \sim 48$ 時間である。

用いる保護基 R^{12} が p -ニトロベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル基のようなアラルキルオキシカルボニル基の場合には水素気流中、パラジウムのような触媒を用いる加水素分解反応によって実施できる。

反応終了後、アミノ基の保護基を除去する反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される、例えば保護基を酸で除去した場合には反応液を、濃縮乾固して有機酸または無機酸塩として得

トラヒドロフラン^との混合溶剤である。

また使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸バリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはトリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-5-エン、ピリジン、2,6-ルチジンのような有機塩基があげられ、好適にはアルカリ金属、アルカリ土類金属、炭酸塩である。反応温度は特に限定はなく、例えば $-20 \sim 70^{\circ}\text{C}$ で実施されるが好適には $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は主に反応温度、原料によって異なり、例えば 30 分間 ~ 2 日間である。

反応終了後、アルキル化反応によって得られた目的物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液を濃縮乾固し、有機溶剤と水に分配し、有機層を水洗、乾燥後、溶剤を留去して得られる。

られる。また加水素分解によって保護基を除去した場合にはセライトを用い、反応液を通過し、母液を濃縮乾固し、必要ならばクロマトグラフィーで精製することによって得られる。

第8工程は、本発明化合物^{である}一般式(Ⅱ)に含まれる一般式(X)の化合物を製造する工程で、一般式(X)を有する化合物のアミノ基を塩基の存在下でアルキル化剤 R^4Z (式中、 Z はメシルオキシ、トシルオキシ基のような脂肪族もしくは芳香族スルホニルオキシ基または塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子であり、 R^4 は前述したものと同意義を示す。)でアルキル化することによって達成される。

使用される溶剤としては、本反応に関与しないものなら特に限定なく、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類； N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドやリン酸トリアミド類、またはそれらの混合溶剤をあげることができるが、好適には、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはそれらのテ

D法は本発明化合物(Ⅱ)に含まれる一般式(XVI)、(XVII)、および(XVIII)を有する化合物をB法で述べた一般式(V)に含まれる一般式(XII)を有する化合物から製造する方法である。

第9工程は一般式(XII)のアミノ基の保護基 R^{12} を除去し、保護基 R^{13} (トリフルオロアセチル基)に変換することによって達成される。本工程は第7工程と同一方法によって製造される化合物を精製することなく無水トリフルオロ酢酸を用いるトリフルオロアセチル化反応によって行われる。

トリフルオロアセチル化は常法によって塩基の存在下で実施される。使用される溶剤は特に限定されることがなく好適には塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭素をあげることができる。使用される塩基は特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジンのような有機塩基類をあげることができる。反応温度は $-30 \sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は 1 時間 ~ 8 時間である。反応終了後、トリフルオロアセチル化された目的化合物は常法に従って反応

混合物から採取される。例えば反応液に水を加え、有機層を水洗、乾燥後溶剤を留去することによって目的化合物を得ることができる。

第10工程は一般式(XV)を製造する工程で、一般式(XIII)を有する化合物のアミノ基の保護基 R^{11} を除去することによって達成される。本工程は前述したB法の第4工程と同様に実施される。

第11工程は一般式(XV)を有する化合物を製造する工程で、一般式(XIV)を有する化合物の硫黄原子を酸化することによって達成される。本工程は前述したA法の第2工程と同様に実施される。

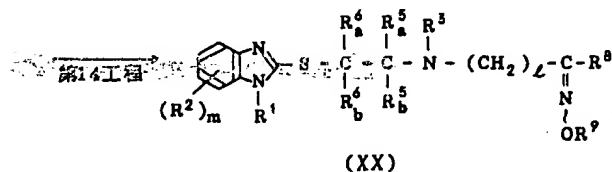
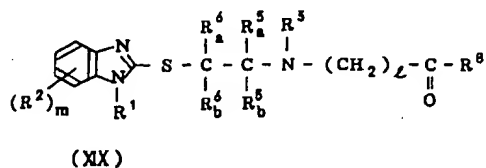
第12工程は一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程で、アミノ基の保護基 R^{15} (トリフルオロアセチル基)を除去することによって達成される。

本工程はアンモニア水、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物または炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩を塩基として用いて行われる。使用される溶剤としてはメタノール、エタノールの

ようなアルコール溶剤またはそれらの水との混合溶剤をあげることができる。反応終了後、保護基の除去された化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮乾固し、残渣を有機層と水に分配し、有機層を水洗、乾燥後、溶剤を留去して得られる。

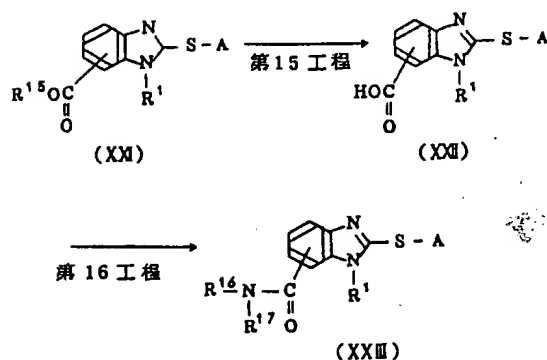
第13工程は一般式(XVII)およびまたは(XVIII)を有する化合物を製造する方法で、一般式(XVI)を有する化合物を R^7Z (式中、 R^4 および Z は前記 R^4Z の R^4 および Z と同意義を示す。)でアルキル化することによって達成される。本工程はC法第8工程と同じ方法によって実施される。

さらに、C法で述べた一般式(XI)に含まれる一般式(XIX)を有する化合物は、常法によって、ヒドロキシルアミン化合物、 R^9-O-NH_2 と反応し、本発明化合物(I)に含まれる syn または $anti$ のオキシム誘導体(XX)に変換される。

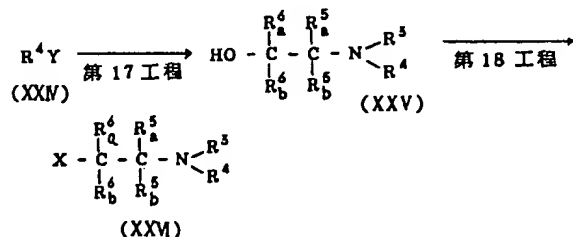


また、A法で述べた一般式(II)に含まれる一般式(XXI)を有するエステル化合物(式中 R^{15} は低級アルキル基を示す。)のエステル基を常法によって加水分解し、一般式(XXII)を有する化合物とし、さらに常法によって酸ハロゲン化物として、アミン $R^{16}R^{17}NH$ と反応させるか、または脱水縮合剤を用いて直接アミンと反応させ、カルバメート化合物(XXIII)(式中、 R^{16} 、 R^{17} は同一もしくは異なって水素原子、アリール、もしくは低級アルキル基、または R^{16} および R^{17} が一緒になって窒素原子1~2を含む環を形成することができる。)を得る

ことができる。

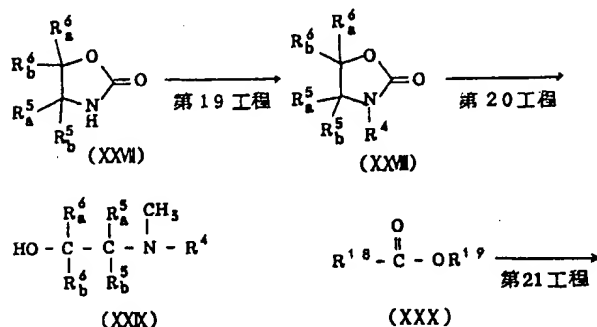


本発明のA法で用いた原料化合物の一般式AYで示される化合物に含まれる R^4 および R^5 は以下の方法によって製造される。

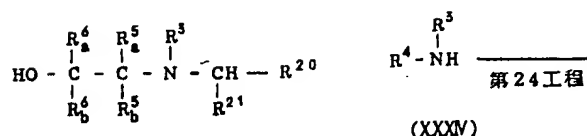
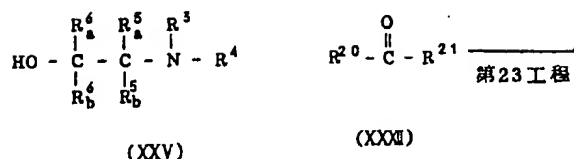
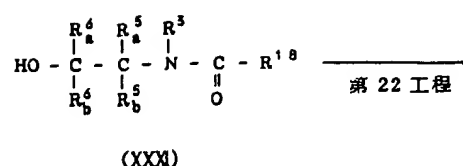


第17工程は一般式 (XXV) で示される化合物で

$$\begin{array}{c} R^5 & R^4 \\ | & | \\ HN-C-C-OH \\ | & | \\ R^3 & R^6 \end{array}$$
 をアルキル化することによって化合物 (XXV) を製造する工程である。第18工程は一般式 (XXV) のヒドロキシ基をハロゲン化剤でハロゲン化反応を行い化合物 (XXVI) を製造する工程である。
 第17工程での原料化合物アミノアルコール (XXV) は、以下に述べるように別途製造することが可能である。



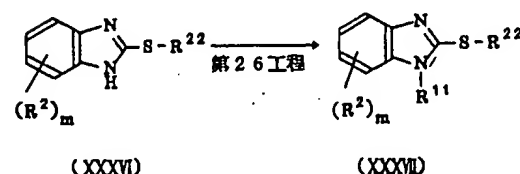
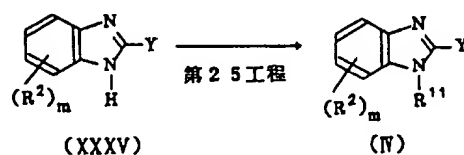
第19工程は一般式 (XXVI) で示される化合物を塩基を用いてアルキル化して化合物 (XXVII) を製造する工程である。第20工程は一般式 (XXV) に含まれる化合物 (XXII) を製造する工程で、化合物 (XXVII) を水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を用いることにより還元される。第21工程はアミノアルコール $\begin{array}{c} R^4 & R^5 & R^3 \\ | & | & | \\ HO-C-C-NH \\ | & | \\ R^6 & R^5 \end{array}$ の存在下、エステル化合物 (XXX) (式中、 R^{19} は低級アルキル基を示す。) を加アミン分解し、アミド化合物 (XXXI) を製造する工程である。第22工程は化合物 (XXXI) を水素化リチウムアルミニウムなどを用いて還元することによって化合物 (XXV) を製造する工程であり、第20工程と同様にして実施される。
 第23工程はアミン $\begin{array}{c} R^4 & R^5 & R^3 \\ | & | & | \\ HO-C-C-NH \\ | & | \\ R^6 & R^5 \end{array}$ 存在下、ケトン化合物 (XXXII) を、シアン化ホウ素化ナトリウムなどの還元剤と反応させ、化合物 (XXV) に含まれる

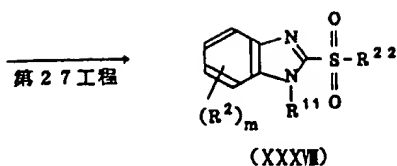


(上式式中、 $R^{18}CH_2$ または $R^{20}CH$ は R^4 に含まれる置換基である。)

(XXXII) を製造する工程である。第24工程は化合物 (XXV) を別途合成する方法で、アミン (XXXIV) を $\begin{array}{c} R^5 & R^4 \\ | & | \\ Y-C-C-OH \\ | & | \\ R^3 & R^6 \end{array}$ (式中、Y は A Y の Y と同意義を示す。) を用いてアルキル化することによって還元される。

B法で用いた原料化合物 (IV) は例えば以下の方法によって製造される。





上記式中、Yは塩素などのハロゲン原子、 R^{22} は低級アルキル基またはアール基を示す。第25工程は化合物(IV)を製造する工程で、化合物(XXXV)をアルキル化剤 $R^{11}X$ を用いてアルキル化することによって達成される。第26工程は、化合物(XXXVI)を化合物(XXXVII)から製造する工程で、第24工程と同様にして実施される。第27工程は化合物(XXXVII)より化合物(XXXVIII)を製造する工程で第2工程と同様にして実施される。

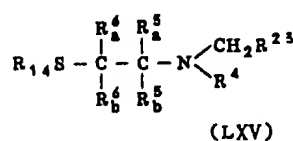
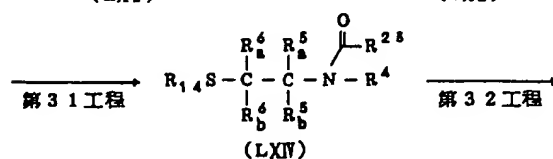
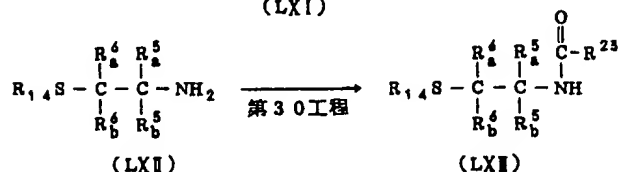
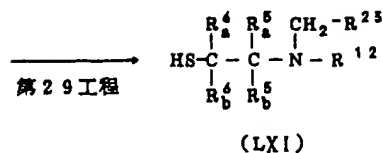
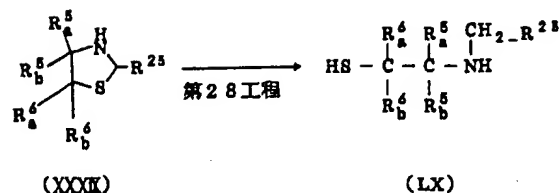
さらにB法で用いた式 A^1SH 及び式 $R_{14}S-A^1$ に含まれる化合物は例えば以下の方法によって製造される。

式中、 R^{23} は水素原子または低級アルキル基を示し、 $R^{23}CH_2$ は R^3 に含まれる置換基である。

第28工程は水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を用い、化合物(XXXIX)から化合物(LX)を製造する工程である。第29工程は一般式 A^1SH に含まれる化合物(LXI)を化合物(LX)から製造する工程で塩化炭酸p-ニトロベンジルのような塩化炭酸アラルキルまたは、アジ化ヒ-プトキシカルボニルもしくはジ炭酸ジヒ-プテルのようなヒ-プトキシカルボニル化試薬を用いて達成される。第30工程は、 $R^{23}COH$ 或いはそれに相当するアシル化剤を用いるアシル化反応によって化合物(LXII)から化合物(LXIII)を製造する工程である。

第31工程は塩基存在下アルキル化剤 R^4Z を用いて化合物(LXIII)をアルキル化し、化合物(LXIV)を製造する工程である。

第32工程は化合物(LXIV)から化合物(LXV)を製造する工程であり、第22工程と同様水素化リチウムアルミニウムを用いて実施できる。



(効果)

in vitroにおける H^+, K^+ ATPase阻害作用

ブタの新鮮な胃底腺よりサッコマニ(Saccamini)らの方法〔J. Biol. Chem. vol. 251, 7690 (1976)〕に従い調製したミクロソーム画分を H^+, K^+ -ATPase酵素標本として使用した。被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した液10 μ lを、 H^+, K^+ -ATPase活性に換算して20~40 μ gの酵素標本を含む40mMトリリス・酢酸緩衝液(2mM $MgCl_2$, 20mM KCl , pH 7.4) 0.9 mlを加え、37℃で30分間反応させる。酵素反応は20mM $ATP \cdot 2Na$ 溶液0.1 mlを加えることにより開始し、37℃で8分間反応させた。100 μ 活性炭を含む10 mlトリクロ酢酸混液1 mlを加え反応を停止させた。反応液を遠心分離(3000 rpm, 15分)後、その上澄み液中の無機リン酸濃度をFiske and Sabbarowの方法〔J. Biol. Chem. vol. 66, 375 (1925)〕で比色定量した。また20mM KCl 非存在下での反応液中の無機リン酸量も同様にして求め、20mM KCl 存在下の量から差し引くことにより H^+, K^+ -ATPase活性を求めた。コント

ロール活性値と被験化合物各濃度における活性値から阻害率(%)を求め、 $H^+, K^+ -ATPase$ に対する50%阻害濃度(IC_{50})を求めた。その結果は、第4表にまとめた。

第 4 表

実施例の番号	$IC_{50}(\mu g/ml)$
33	14.5
64	10.2
86	20.0
90	8.8
91	15.9
102	5.6
104	10.1
122	7.9
127	3.0
143	12.0
139	24.7
対照化合物:	
オメプラゾール	11.8

(3.61mmol)を塩化メチ[↓]ン13mlに溶かし、塩化ナオニル3mlを加えて1時間加熱還流した。過剰の試薬及び溶媒を減圧で留去し、その残渣に2-メルカプトベンズイミダゾール542mg(3.61mmol)、イソプロピルアルコール40mlを加え、撹拌しながらさらに苛性ソーダ318mg(7.95mmol)の水3ml溶液を加えた。反応温度を50℃に上昇させそのまま6時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン-水に分配し、有機層をとり、無水硫酸ナトリウム乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲル20gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール(100:1~5)で溶出して、950mg(74%)の標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル($CHCl_3$) cm^{-1} : 3180, 1620, 1592

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ ppm: 1.3~1.9(4H, m), 2.1~3.0(6H, m), 2.30(3H, s), 3.0~3.3(2H, m), 6.7~7.7(8H, m)

マスペクトル m/z : 357 (M^+ , $C_{20}H_{24}FN_3S$)

実施例1と同様の方法で実施例2~4を行った。

上記のように本願発明化合物(I)及びその塩は、優れた $H^+, K^+ -ATPase$ 阻害作用を有し、ヒトの胃腸病の治療、例えば胃および十二指腸潰瘍、およびゾーリンガーエリソン症候群など治療に有用である。

本発明の化合物(I)の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤などによる経口投与、または注射剤若しくは坐剤などによる非経口投与を挙げることができる。その使用量は症状、年齢などにより異なるが、1日0.1~100mg/kg体重で、1回または数回に分けて投与することができる。

次に実施例および参考例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

実施例 1

2-[2-[N-4-(3-フルオロフェニル)フタル-N-メチル]アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール
2-[N-4(3-フルオロフェニル)フタル-N-メチル]アミノエチルアルコール 813mg

実施例 2

2-[2-[N-5-(3-クロロフェニル)ペンタル-N-メチル]アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール
2-[N-5-(3-クロロフェニル)ペンタル-N-メチル]-アミノエチルアルコールを用い、標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル($CHCl_3$) cm^{-1} : 2930, 1598, 1569
1439, 1400, 1261

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ ppm: 1.0~2.0(6H, m), 2.3~2.8(4H, m), 2.38(3H, s), 2.7~3.1(2H, m), 3.0~3.4(2H, m), 6.8~7.3(6H, m), 7.3~7.7(2H, m)

マスペクトル m/z : 387 (M^+ , $C_{21}H_{24}ClN_3S$)

実施例 3

5-フルオロ-2-[2-(N-メチル-N-4-フェニル)フタル]アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール
2-[N-メチル-N-フェニル)フタル]アミノエチルアルコールと5-フルオロ-2-メルカプトベンズイミダゾールを用い、標記化合物を油

状物質として得た。

IR スペクトル (Clq) cm^{-1} : 2930, 1624, 1600, 1442, 1402, 1260, 1133

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm : 1.1~2.0 (4H, m), 2.3~2.7 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.7~3.3 (4H, m), 6.6~7.5 (8H, m)

マスマスペクトル m/z : 357 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{S}$)

実施例 4

2-[1-メチル-2-(N-メチル-N-4-フェニルブチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール (化合物 4-1) と 2-[2-メチル-2-(N-メチル-N-4-フェニルブチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール (化合物 4-2)

2-(N-4-フェニルブチル-N-メチル)アミノプロピルアルコールを用い、実施例 1 と同様の反応を行った後カラムクロマトグラフィーで分離精製し、標記化合物をそれぞれ得た。

化合物 4-1 : 油状物質

IR スペクトル (Clq) cm^{-1} : 2949, 1499, 1440,

1401, 1268

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm : 1.42 (3H, d, $J=8$ Hz), 1.5~2.0 (4H, m), 2.4~3.1 (6H, m), 2.47 (3H, s), 3.3~3.9 (1H, m), 7.0~7.6 (9H, m)

マスマスペクトル m/z : 353 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$)

化合物 4-2 : mp 75-77°C (エーテル-石油エーテル)

IR スペクトル (CHCl_3) cm^{-1} : 2949, 1499, 1440, 1263

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm : 1.11 (3H, d 様, $J=7$ Hz), 1.4~2.0 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.3~2.9 (4H, m), 2.9~3.6 (3H, m), 6.9~7.6 (9H, m)

マスマスペクトル m/z : 353 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$)

元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ として 計算値 : C, 71.35; H, 7.70; N, 11.89; S, 9.07 実測値 : C, 71.29; H, 7.73; N, 11.85; S, 9.03

さらに実施例 1 と同様の方法で第 5 表実施例 5~24, 第 6 表実施例 25~42, 第 7 表実施例 43~49 の化合物を製造した。




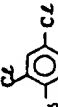


実施例番号	R ⁴	融点 (柱状)	マスマスペクトル (m/z)
5		mp 137-138°C (AcOEt-hex)	415 (M^+)
6		mp 68-71°C (AcOEt-hex)	383 (M^+)
7		油状物質	357 (M^+)
8		油状物質	371 (M^+)


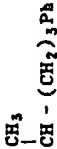

第 5 表 (続き)

実施例番号	R ⁴	融点 (柱状)	マスマスペクトル (m/z)
9		油状物質	385 (M^+)
10		油状物質	374 (M^++1)
11		油状物質	469 (M^+)
12		mp 54-55°C (AcOEt-hex)	359 (M^+)
13		油状物質	383 (M^+)


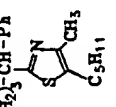
第 5 表 (続き)

実施例 番号	R ⁴	融点 (性状)	マッススペクトル(m/z)
14	(CH ₂) ₄ CHPh ₂	油状物質	429 (M ⁺)
15	(CH ₂) ₃ - 	mp 78.5-79.5°C (AcOEt-hex)	343 (M ⁺)
16	(CH ₂) ₃ - 	mp 79-81°C (AcOEt-hex)	359 (M ⁺)
17	(CH ₂) ₄ - 	油状物質	435 (M ⁺)
18	(CH ₂) ₆ - 	油状物質	436 (M ⁺ +1) 435 (M ⁺)

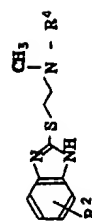
第 5 表 (続き)




実施例 番号	R ⁴	融点 (性状)	マッススペクトル(m/z)
19	(CH ₂) ₄ - 	油状物質	417.419 (M ⁺)
20		油状物質	354 (M ⁺ +1) 353 (M ⁺)
21	(CH ₂) ₃ -CH-Ph CN	油状物質	365 (M ⁺ +1) 364 (M ⁺)
22	(CH ₂) ₃ -CH-Ph 	油状物質	498 (M ⁺)

第 5 表 (続き)

実施例 番号	R ⁴	融点 (性状)	マッススペクトル(m/z)
23	(CH ₂) ₃ -CH-Ph 	油状物質	436 (M ⁺)
24	(CH ₂) ₃ -CH-Ph 	油状物質	506 (M ⁺)

第 6 表



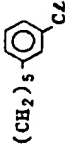

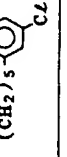


実施例番号	R ²	R ⁴	融点 (性状)	マッススペクトル(m/z)
25	5-COOCH ₃	(CH ₂) ₄ - 	油状物質	415 (M ⁺)
26	5-F	(CH ₂) ₆ - 	油状物質	404 (M ⁺ +1)
27	'	(CH ₂) ₅ - 	油状物質	405 (M ⁺)
28	5-Cl	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	374 (M ⁺ +1)


第 6 表 (続き)

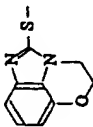
実施例番号	R ²	R ⁴	融点 (性状)	マッセル (m/z)
29	4-COOCH ₃	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	397 (M ⁺)
30	4-CF ₃	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	408 (M ⁺ +1)
31	5-CF ₃	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	408 (M ⁺ +1)
32	5,6-C ₂ H ₂	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	408 (M ⁺ +1)
33	4-CH ₃ , 7-O(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	425 (M ⁺)
34	4-CH ₂ OAc	(CH ₂) ₄ Ph	mp 66-69 °C (AcOEt-hex)	411 (M ⁺)
35	5-CN	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	364 (M ⁺)

第 6 表 (続き)

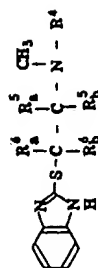
実施例番号	R ²	R ⁴	融点 (性状)	マッセル (m/z)
36	4-OC ₃ H ₇	(CH ₂) ₅ - 	油状物質	445 (M ⁺)
37	5-OC ₃ H ₇	(CH ₂) ₅ - 	油状物質	445 (M ⁺)
38	4-OCH ₂ Ph	(CH ₂) ₅ - 	油状物質	493 (M ⁺)
39	5-OCH ₂ Ph	(CH ₂) ₅ - 	油状物質	494 (M ⁺ +1)
40	5-Cl	(CH ₂) ₅ - 	油状物質	421 (M ⁺)

第 6 表 (続き)

実施例番号	R ²	R ⁴	融点 (性状)	マッセル (m/z)
41	4-COOEt	(CH ₂) ₄ - 	油状物質	457 (M ⁺)
42	*	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質	395 (M ⁺)



第 7 表



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点 (性状)	マッセル (m/z)
43	Ph	H	H	(CH ₂) ₃ Ph	油状物質	401 (M ⁺)
44	CH ₂ Ph	H	H	(CH ₂) ₃ Ph	油状物質	416 (M ⁺ +1)
45	H	H	CH ₂ Ph	(CH ₂) ₃ Ph	mp 140-141 °C (AcOEt-hex)	415 (M ⁺)
46	H	H	CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₃ Ph	油状物質	367 (M ⁺)
47	CH(CH ₃) ₂	H	H	(CH ₂) ₃ Ph	油状物質	367 (M ⁺)
48	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ Ph	mp 94-95 °C (AcOEt-hex)	353 (M ⁺)

第 7 表 (続き)

実施例番号	R ⁴ _a	R ⁴ _b	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁴	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)
49	H	H	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	mp 134-134.5°C (AcOEt-hex)	353 (M ⁺)

1.2 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (100:1~2) で溶出して、30.1 mg (90%) の 2-[2-N-メチル-N-(4-フェニルブチル)]アミノエチル]チオ-1-フェニルカルボニルメチルペンゾイミダゾールを得た。

mp 91~92°C (エチルアルコール)

IR スペクトル (KBr) cm^{-1} : 1684, 1592, 1447, 1227, 738

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.2~1.8 (4H, m), 2.1~2.6 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=7 Hz), 3.46 (2H, t, J=7 Hz), 5.35 (2H, s), 6.9~7.8 (12H), 7.8~8.1 (2H, m)

マススペクトル (m/z): 457 (M⁺, C₂₈H₃₁N₃OS)

元素分析 C₂₈H₃₁N₃OS として計算値: C, 73.49; H, 6.83; N, 9.18; S, 7.01 実測値: C, 73.40; H, 6.60; N, 9.05; S, 7.19

b) a) で得られた化合物 27.9 mg (0.61 mmol) を酢酸 0.8 ml とメタノール 3 ml に溶かし、亜鉛 400 mg (6.1 mmol) を加えて一夜撹拌した。反応液をメ

実施例 50

2-[2-(N-メチル-N-4-フェニルブチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ペンゾイミダゾール

a) 2-ベンジルチオ-1-(N-メチル-N-4-フェニルブチル)アミノエタン 230 mg (0.73 mmol) をテトラヒドロフラン 5 ml にとかし、窒素気流下-45°C に冷却して液体アンモニア約 15 ml を捕捉した。同温度でよく撹拌し、Li 13 mg (1.9 mmol) を加え、反応液の青色が 2 分以上続くようにした。無水エチルアルコール 1 ml を加え反応を終結させ、室温でアンモニアを留去した後、さらに減圧下、溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン 10 ml、2-クロロ-1-フェニルカルボニルメチルペンゾイミダゾール 199 mg (0.73 mmol) を室温で順次加え、さらに 50°C で 4 時間撹拌した。反応液に酢酸数滴を加え中和し、酢酸エチルを加えて水と分配し、酢酸エチル層を 5% NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後、さらに数回水洗した。酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲル

タノールで希釈し、不溶物をセライトで濾過し除き、さらにこの不溶物をメタノールで 2 回洗浄した。濾液と洗液を合せ溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレンと 5% 重ソウ水に分配して、有機層をとり溶媒を留去し、残渣をシリカゲル 1.2 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (100:3~10) で溶出して、13.8 mg (67%) の目的物を油状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl_3) cm^{-1} : 3150, 1620, 1605, 1500, 1441

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.3~1.8 (4H, m), 2.1~3.0 (6H, m), 2.29 (3H, s), 3.0~3.3 (2H, m), 6.9~7.6 (9H, m)

マススペクトル m/z: 339 (M⁺, C₂₀H₂₅N₃S)

実施例 51

2-[2-[N-メチル-N-4-(2-メトキシフェニル)ブチル]アミノエチル]チオ-(1H)-ペンゾイミダゾール

2-ベンジルチオ-1-[N-メチル-N-4-

- (2-メトキシ)フェニルブチル]アミノエタンを用い、実施例50と同様の反応によって標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル (Liq) cm^{-1} : 2940, 1495, 1440, 1240, 740

NMRスペクトル (CDCl_3) δ ppm : 1.4~1.8 (4H, m), 2.3~3.0 (6H, m), 2.29 (3H, s), 3.0~3.3 (2H, m), 3.70 (3H, s), 6.7~7.6 (8H, m)

マスマスペクトル m/z : 369 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$)

実施例52

2-[2-(N-メチル-N-5-フェニルペンチル)アミノエチル]チオ-5-メトキシ-(1H)-ベンズイミダゾール

2-[2-(N-メチル-N-5-フェニルペンチル)アミノエチル]チオ-5及び6-メトキシ-1-フェニルカルボニルメチルベンズイミダゾールと2-ベンジルチオ-1-(N-メチル-N-5-フェニルペンチル)アミノエタンを用い、実施例50と同様の反応によって、標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル (Liq) : 1630, 1598

NMRスペクトル (CDCl_3) δ ppm : 1.1~1.9 (6H, m), 2.1~3.0 (6H, m), 2.30 (3H, s), 3.0~3.3 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.79 (1H, dd, $J=2.8, 5\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.16 (1H, br. s, 5H), 7.37 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

マスマスペクトル (m/z) : 383 (M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS}$)

さらに実施例50と同様の方法で第8表実施例53~64の化合物を製造した。




実施例番号	R ²	R ⁴	融点 (性状)	マスマスペクトル (m/z)
53	H	$(\text{CH}_2)_3$ -	mp 90-91°C (AcOEt-hex)	332 ($\text{M}^+ + 1$)
54	'	$(\text{CH}_2)_3$ -Ph	油状物質	354 ($\text{M}^+ + 1$)
55	'	$(\text{CH}_2)_3$ -	mp 87.5-88.5°C (AcOEt-hex)	315 (M^+)
56	'	$(\text{CH}_2)_4$ -OPh	mp 87.5-88.5°C (AcOEt-hex)	355 (M^+)

第8表 (続き)

実施例番号	R ²	R ⁴	融点 (性状)	マスマスペクトル (m/z)
57	H	$(\text{CH}_2)_6$ -Ph	油状物質	368 ($\text{M}^+ + 1$)
58	'	$(\text{CH}_2)_4$ -	油状物質	354 ($\text{M}^+ + 1$)
59	'	$(\text{CH}_2)_4$ -	油状物質	370 ($\text{M}^+ + 1$)
60	'	$(\text{CH}_2)_4$ -	油状物質	473 (M^+)
61	'	$(\text{CH}_2)_4$ -	油状物質	389 (M^+)
62	'	$(\text{CH}_2)_2$ -OPh	mp 89-91.5°C (AcOEt-hex)	327 (M^+)

表 8 (続き)

実施例番号	R ²	R ⁴	融点(性状)	マッススペクトル(m/z)
63	5-OCH ₃	 (CH ₂) ₄	油状物質	375(M ⁺)
64	5-COOEt	(CH ₂) ₅ Ph	油状物質	425(M ⁺)

チル]チオ-1-フェニルカルボニルメチルペン
ズイミダゾールを得た。合計収量9.43g(100%)

mp 108~111℃(酢酸エチル-ヘキサン)

IRスペクトル(KBr): $\overset{\text{Cm}^{-1}}{1700, 1687, 1490, 1450, 1225}$

NMRスペクトル(CDCl₃) δ ppm: 1.42(3×3H, s), 2.89(3H, s), 3.3~3.7(4H, m), 5.47(2H, s), 6.9~8.1(9H, m)

マッススペクトル(m/z): 425(M⁺, C₂₃H₂₇N₃O₃S)

元素分析 C₂₃H₂₇N₃O₃Sとして計算値: C, 64.91; H, 6.40; N, 9.87; S, 7.54 実測値: C, 64.59; H, 6.49; N, 9.90; S, 7.56

b) a)で得られた化合物を用い、実施例50-b)の方法で、2-[2-(N-*tert*-ブチルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾールを油状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl₃): $\overset{\text{Cm}^{-1}}{3170, 1660, 1480, 1435, 1390, 1160}$

NMRスペクトル(CDCl₃) δ ppm: 1.47(3×3H, s), 2.90(3H, s), 3.1~3.7(4H, m), 7.0~7.7(4H, m)

実施例65

2-[2-(N-メチル-N-3-フェニル-2-プロペニル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール

a) 2-(N-*tert*-ブチルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエタントオール 5.93g(31.0 mmol), 2-クロロ-1-フェニルカルボニルメチルベンズイミダゾール 6.0g(22.2 mmol)、及び1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-5-エン 4.72g(31.1 mmol)のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を窒素気流中2.5日間加熱還流する。反応終了後、溶媒を留去して得られる残渣を酢酸エチル-水に分配した。有機層を水洗、乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結して、6.0gの目的物を結晶として得た。母液を濃縮乾固し、それをシリカゲル70gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-酢酸エチル(40~10:1)で溶出して、さらに3.43gの目的化合物、2-[2-(N-*tert*-ブチルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエ

マッススペクトル(m/z): 307(M⁺, C₁₅H₂₁N₃O₂S)

c) b)で得られた化合物 2.12g(6.91 mmol)をジオキサン 4 ml に溶かし、氷冷下 4NHC₂H₅-ジオキサン溶液 25 ml を加えた。直ちに反応温度を室温にもどし、1時間攪拌した後、溶媒、試薬を留去し、1.93g(100%)の2-[2-(N-メチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール 2塩酸塩を粉末として得た。

mp 182-187℃(エタノール)

IRスペクトル(KBr): $\overset{\text{Cm}^{-1}}{2700, 2565, 2450, 1515, 1456, 1428, 1202, 748}$

NMRスペクトル(d₄-メタノール-CDC₃(約1:1)) δ ppm: 2.81(3H, s), 3.44(t, 様 J=7 Hz), 3.94(t, 様 J=7 Hz), 7.4~7.9(4H, m)

マッススペクトル(m/z): 207(M⁺, C₁₀H₁₃N₃S)

元素分析 C₁₀H₁₃N₃S・2HClとして計算値: C, 42.86; H, 5.40; Cl, 25.30; N, 15.00; S, 11.44 実測値: C, 42.65; H, 5.44; Cl, 25.02; N, 14.76; S, 11.19

d) c)で得られた化合物 130mg(0.464 mmol)

と炭酸ナトリウム 10.5g (0.695 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド 1.5 ml の懸濁液にシンナミルブロミド 10.1g (0.513 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を加え 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣を塩化メチレンと水に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル 5 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (100:2~4) で溶出して、標記化合物 8.3g (55%) を油状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl₃) cm^{-1} : 1492, 1436

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 2.33 (3H, s), 2.7~3.0 (2H, m), 3.0~3.4 (2H, m), 3.21 (2H, d, J = 6 Hz), 6.17 (1H, td, J = 16, 6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 16 Hz), 6.9~7.6 (9H, m)

マスペクトル m/z: 323 (M⁺, C₁₉H₂₁N₃S)

実施例 66

2 - [2 - (N - メチル - N - 2 - オキシ - 2 - フェニルエチル) アミノエチル] チオ - (1H) -

7.5 Hz), 1.6~2.2 (2H, m), 2.62 (4H, t, J = 7 Hz), 2.68 (2H, q, J = 7.5), 2.8~3.3 (4H, m), 6.9~7.3 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.3~7.7 (2H, m)

マスペクトル m/z: 339 (M⁺, C₂₀H₂₅N₃S)

実施例 65-e で得られた化合物とハロゲン化物との反応を実施例 65-d と同様にして行うことにより、第 9 表 実施例 68~77 の化合物が製造された。

ベンズイミダゾール

同様にして実施例 65-e で得られた化合物とフェニルプロミドとの反応によって、標記化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl₃) cm^{-1} : 1692, 1420, 1262

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 2.42 (3H, s), 2.8~3.7 (4H, m), 4.02 (2H, s), 7.0~8.1 (9H, m), マスペクトル m/z: 325 (M⁺, C₁₈H₁₉N₃OS)

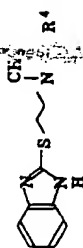
実施例 67

2 - [2 - (N - エチル - N - 3 - フェニルプロピル) アミノエチル] チオ - (1H) - ベンズイミダゾール

実施例 65-e で得られる化合物と同様にして製造される 2 - (N - エチルアミノエチル) チオ - (1H) - ベンズイミダゾール 2 塩酸塩と 3 - フェニルプロピルプロミドを用いて、実施例 65d と同様の反応を行い標記化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl₃) cm^{-1} : 2950, 1499, 1411, 1264

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 1.13 (3H, t, J =



第 9 表

実施例番号	R ⁴	融点 (性状)	マスペクトル (m/z)
68	CH ₂ COOCH ₃	80-80.5°C (AcOEt-hex)	279 (M ⁺)
69	(CH ₂) ₃ Ph	油状物質	326 (M ⁺ +1)
70	(CH ₂) ₃ Ph	mp 85-87°C (AcOEt-hex)	319 (M ⁺)
71	CH ₂ C(=O)(CH ₂) ₃ Ph	油状物質	367 (M ⁺)
72	CH ₂ C(=O)N(CH ₃)(CH ₂) ₃ Ph	油状物質	396 (M ⁺)

第 9 表 (続き)

実施例番号	R ⁴	融点 (性状)	マスペクトル (m/z)
73		油状物質	382 (M ⁺)
74		油状物質	505 (M ⁺ -H ₂ O)
75		油状物質	457 (M ⁺)
76		油状物質	331 (M ⁺)
77		油状物質	359 (M ⁺)

I R スペクトル (melted film) cm^{-1} : 3060, 2950, 1735, 1620, 1495, 1440, 1270, 1045, 890, 740

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.27 (3H, s), 2.7~3.1 (2H, m), 3.1~3.4 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.0~8.0 (9H, m)

マスペクトル m/z : 355 (M⁺ (C₁₉H₂₂N₄OS)+1)

元素分析: C₁₉H₂₂N₄OS として計算値: C, 64.38; H, 6.26; N, 15.81; S, 9.05 実測値: C, 64.42; H, 6.39; N, 15.70; S, 9.09

78-2: 油状物質

I R スペクトル (liq) cm^{-1} : 3060, 2950, 1735, 1620, 1495, 1440, 1270, 1040, 1025, 895, 740

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.36 (3H, s), 2.8~3.4 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.0~7.7 (9H, m)

マスペクトル m/z : 355 (M⁺ (C₁₉H₂₂N₄OS)+1)

実施例 79

5-N,N-ジメチルカルバモイル-2-(2-

実施例 78

2-[2-(N-メチル-N-2-メトキシイミノ-2-フェニルエチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール(78-1)とその立体異性体(78-2)

実施例 66 の化合物 914 mg (2.81 mmol)、
o-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 734 mg (8.79 mmol) 及びピリジン 1.0 ml (12 mmol) のエタノール 10 ml 溶液を 100 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣を飽和重ソウ水と酢酸エチルに分配した。水層より酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲル 80 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) で溶出して、581 mg (58%) の標記化合物 (78-1) を得、さらに酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出して、355 mg (35%) の (78-2) をそれぞれ得た。

78-1: mp 94~95°C (酢酸エチル-ヘキサン)

(N-4-(3-フルオロフェニル)フタル-N-メチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール

a) 実施例 25 の化合物 1.004 g (2.42 mmol) を酢酸 1.0 ml に溶かし濃塩酸 1.0 ml を加えて加熱還流した。2 時間後に濃塩酸 1.0 ml を加える。この操作をさらに 2 度くり返し全部で 7 時間加熱還流した。反応終了後塩酸、酢酸を減圧で留去し、得られた残渣を少量のメタノールに溶かし、これにエーテルを加えて塩酸塩を沈澱させ、濾過した。結晶をエーテルでよく洗浄し、1.08 g (94%) の 5-カルボキシ-2-[2-(N-4-(3-フルオロフェニル)フタル-N-メチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾールの塩酸塩を得た。

b) 上記の塩酸塩 610 mg (1.29 mmol)、N,N-ジメチルアミン塩酸塩 322 mg (3.95 mmol)、及びクロルリン酸ジエチル 327 mg (1.80 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を 0°C に冷却し、トリエチルアミン 1.31 g (1.29 mmol) を 5 分間で

滴下した。0℃で2時間、室温で13時間反応させた後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に5%重ソウ水を加えた後酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル(50g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-エタノール(9:1)で溶出して、標記化合物495mg(90%)を油状物質として得た。

IRスペクトル($11q$) cm^{-1} : 3050, 2940, 1615, 1395, 1275, 1065, 780

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.3~1.9(4H, m), 2.2~3.4(8H, m), 2.37(3H, s), 3.06(2×3H, s), 6.6~7.6(7H, m)

マスペクトル m/z : 428(M^+ , $C_{23}H_{29}FN_4OS$)

実施例 80

4-N,N-ジメチルカルバモイル-2-[2-(N-メチル-N-4-フェニルブチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール

実施例 79 で述べた方法で 2-[2-(N-メ

IRスペクトル($11q$) cm^{-1} : 3070, 2950, 1635, 1460, 1300, 1005, 755

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.3~1.9(4H, m), 2.1~3.05(10H, m), 2.29(3H, s), 2.40(3H, s), 3.05~3.4(2H, m), 3.68(4H, br.t, $J=5$ Hz), 7.0~7.4(7H, m), 7.4~7.8(1H, m)

マスペクトル m/z : 465(M^+ , $C_{24}H_{33}N_5OS$)

実施例 82

2-[2-(N-メチル-N-4-フェニルブチル)アミノエチル]チオ-4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-(1H)-ベンズイミダゾール

実施例 80 で得られたカルボン酸 69.6 mg (1.52 mmol)、塩化オキサリル 0.4 ml (4.6 mmol) の塩化メチレン 7 ml 溶液に極く少量の N,N-ジメチルホルムアミドを加え室温で 100 分間反応させた。溶媒と過剰の試薬を減圧留去して得られる残渣を塩化メチレン 7 ml に溶解し、0℃に冷却し N-メチルアニリン 345 mg (3.22 mmol) の塩化メ

チル-N-4-フェニルブチル)アミノエチル]チオ-4-メトキシカルボニル-(1H)-ベンズイミダゾールからカルボン酸を得、さらに実施例 79-b の方法で標記の化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル($11q$) cm^{-1} : 3030, 2940, 1635, 1460, 1405, 1270, 1120, 750

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.3~1.9(4H, m), 2.2~3.3(8H, m), 2.40(3H, s), 3.05(2×3H, s), 6.9~7.3(7H, m), 7.52(1H, dd, $J=4, 9$ Hz)

マスペクトル m/z : 410(M^+ , $C_{23}H_{30}N_4OS$)

実施例 81

2-[2-(N-メチル-N-4-フェニルブチル)アミノエチル]チオ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-(1H)-ベンズイミダゾール

実施例 80 で得られたカルボン酸と N-メチルピペラジンより実施例 79-b の方法で標記化合物を油状物質として得た。

チレン 3 ml 溶液を滴下し、さらにピリジン 603 mg (7.62 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液を滴下した。反応温度を室温に戻しさらに 1 時間攪拌した後、反応液を 5% 重ソウ水と塩化メチレンに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル 40 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール(96:4~94:6)で溶出して、標記の化合物 600 mg (83%) を油状物質として得た。

IRスペクトル($11q$) cm^{-1} : 3030, 2940, 1640, 1590, 1495, 1365, 745

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.3~1.9(4H, m), 2.2~3.0(6H, m), 2.43(3H, s), 3.0~3.4(2H, m), 3.48(3H, s), 6.5~7.4(12H, m), 7.48(1H, dd, $J=2, 7.5$ Hz)

マスペクトル m/z : 472(M^+ , $C_{28}H_{32}N_4OS$)

実施例 83

2-[2-[N-4-(3-フルオロフェニル)ブチル-N-メチル]アミノエチル]スルフィニ

ル - (1H) - ベンズイミダゾール

氷冷した実施例1の化合物875mg(2.45mmol)の塩化メチレン30ml溶液に、*p*-ブチルヒドロペルオキシド232mg(2.58mmol)、バナジルアセチルアセトナート265mg(0.25mmol)を順次加え、同温度で45分間撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、希硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を留去した後の残渣をアルミナ50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール(100:1~3)で溶出して、407mg(47%)の標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl_3) cm^{-1} : 3170, 1620, 1591, 1038

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.2~1.8(4H, m), 2.1~3.1(6H, m), 2.23(3H, s), 3.2~3.7(2H, m), 6.6~7.5(6H, m), 7.5~7.9(2H, m)

マスペクトル m/z : 373 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{OS}$)

実施例 84

2 - [2 - (N - メチル - N - 2 - オキシ - 2

m), 6.7~7.5(6H, m), 7.5~7.9(2H, m)

マスペクトル m/z : 401 (M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{OS}$)

実施例 86

2 - [2 - [N - 5 - (3 - クロロフェニル)
ペンチル - N - メチル] アミノエチル] スルフィ
ニル - (1H) - ベンズイミダゾール

実施例83と同様の方法で、実施例2の化合物から標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liq) cm^{-1} : 2930, 1599, 1570, 1430, 1402, 1263, 1041

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.0~2.0(6H, m), 2.1~2.7(4H, m), 2.27(3H, s), 2.7~3.1(3H, m), 3.1~3.7(2H, m), 6.8~7.4(6H, m), 6.5~6.8(2H, m)

マスペクトル m/z : 403 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClFN}_3\text{OS}$)

実施例 87

5 - フルオロ - 2 - [2 - N - メチル - N - 4
- フェニルブチル] アミノエチル] スルフィニル
- (1H) - ベンズイミダゾール

実施例83と同様の方法で実施例3の化合物から標記化合物を得た。

- フェニルエチル] アミノエチル] スルフィニル
- (1H) - ベンズイミダゾール

実施例83と同様の方法によって、実施例86の化合物から標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl_3) cm^{-1} : 1692, 1457, 1277, 1051

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 2.40(3H, s), 3.0~3.8(4H, m), 4.06(2H, s), 7.0~8.2(9H, m)

マスペクトル m/z : 341 (M^+ , $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)

実施例 85

2 - [2 - [N - 6 - (2 - フルオロフェニル)
ヘキシル - N - メチル] アミノエチル] スルフィ
ニル - (1H) - ベンズイミダゾール

実施例83と同様の方法で、実施例9の化合物から標記化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liq) cm^{-1} : 3160, 3075, 2950, 1495, 1230, 1040, 745

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.1~1.9(6H, m), 2.0~3.1(6H, m), 2.26(3H, s), 3.2~3.8(2H, m)

mp 95~97°C(酢酸エチル-ヘキサン)

IRスペクトル(CHCl_3) cm^{-1} : 2930, 1622, 1597, 1489, 1438, 1259, 1131, 1039

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.1~2.0(4H, m), 2.2~2.8(4H, m), 2.26(3H, s), 2.7~3.2(2H, m), 3.1~3.7(2H, m), 6.8~7.9(8H, m)

マスペクトル m/z : 373 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{OS}$)

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{OS}$ として計算値: C, 64.32; H, 6.48; F, 5.09; N, 11.25; S, 8.58
実測値: C, 64.27; H, 6.57; F, 5.35; N, 11.20; S, 8.63

実施例 88

2 - [1 - メチル - 2 - [N - メチル - N - 4
- フェニルブチル] アミノエチル] スルフィニル
- (1H) - ベンズイミダゾールとその立体異性体

実施例4-2の化合物から同様の反応を行い、カラムクロマトグラフィーで分離して標記化合物をそれぞれ油状物質として得た。

カラムクロマトグラフィーで最初に溶出されるもの

IR スペクトル (liq) cm^{-1} : 2930, 1497, 1429, 1402, 1262, 1038

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.03 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.3~2.0 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.4~3.2 (6H, m), 3.2~3.9 (1H, m), 7.1~7.5 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.5~7.9 (2H, m)

マスペクトル m/z : 369 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$)

あとに溶出されるもの

IR スペクトル (liq) cm^{-1} : 2920, 1495, 1447, 1400, 1262, 1035

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.0~1.8 (4H, m), 1.38 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.1~2.7 (5H, m), 2.93 (1H, dd, $J=6, 12\text{ Hz}$), 3.49 (1H, m), 6.9~7.4 (7H, m), 7.5~7.9 (2H, m)

マスペクトル m/z : 369 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$)

実施例 89

2-[2-(N-メチル-N-3-フェニル-2-プロパニル)アミノエチル]スルフィニル-(1H)-ベンゾイミダゾール

チル)アミノエチル]スルフィニル-(1H)-ベンゾイミダゾール

実施例 89 と同様の方法で実施例 50 の化合物から標記化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl_3) cm^{-1} : 3430, 3170, 1620, 1605, 1500, 1420, 1039

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.3~1.8 (4H, m), 2.2~2.8 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.7~3.1 (2H, m), 3.3~3.6 (2H, m), 7.0~7.5 (7H, m), 7.5~7.8 (2H, m)

マスペクトル m/z : 355 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$)

実施例 91

2-[2-N-メチル-N-4-(2-メトキシ)フェニルプロパチル]アミノエチル]スルフィニル-(1H)-ベンゾイミダゾール

実施例 89 と同様の方法により実施例 51 の化合物から標記化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル (liq) cm^{-1} : 3150, 2950, 1495, 1240, 1045, 745

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.4~1.8 (4H, m),

実施例 85 の化合物 82 mg (0.25 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液と 1 N 重炭酸ナトリウム水溶液 0.4 ml の混合物を氷冷下撹拌し、80 mg m-クロル過安息香酸 55 mg (0.25 mmol) を加えた。同温度で 1 時間反応させた後反応液を塩化メチレンで希釈した。有機層を飽和重ソウ水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られる残渣をアルミナ 15 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (5:1) で溶出して、36 mg (42%) の標記化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl_3) cm^{-1} : 3180, 1602, 1443, 1037

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.25 (3H, s), 2.6~3.6 (6H, m), 6.01 (1H, td, $J=6, 16\text{ Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 7.0~7.4 (4H, m), 7.18 (5H, s)

マスペクトル m/z : 339 (M^+ , $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$)

実施例 90

2-[2-(N-メチル-N-4-フェニルプロ

2.2~2.8 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.8~3.1 (2H, m), 3.3~3.6 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.7~7.5 (6H, m), 7.5~7.8 (2H, m)

マスペクトル m/z : 385 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)

実施例 92

2-[2-(N-メチル-N-3-チエニルプロピル)アミノエチル]スルフィニル-(1H)-ベンゾイミダゾール

実施例 89 と同様の方法により実施例 53 の化合物から標記化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル (liq) cm^{-1} : 3040, 1522, 1422, 1039

NMR スペクトル (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.50 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 2.6~3.1 (2H, m), 3.1~3.7 (2H, m), 6.6~7.9 (7H, m)

マスペクトル m/z : 347 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$)

実施例 93

N-2-[4-エトキシカルボニル-(1H)-ベンゾイミダゾール-2-イル]チオエチル-N

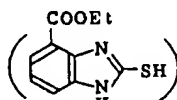
-メチル-N-5-フェニルペンチルアミン-N
-オキシド

実施例 89 と同様の方法により実施例 64 の化合物から標記化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl₃) cm⁻¹: 1692, 1308, 1264, 1145

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 1.2~2.1 (6H, m), 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.4~2.8 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.75 (4H, br. s), 4.38 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.9~7.3 (6H, m), 7.6~7.9 (2H, m)

マススペクトル m/z: 248



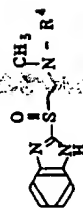
実施例 83 と同様にして 1-ブチルヒドロペルオキシド (A 法) または実施例 89 と同様にして m-クロロ過安息香酸 (B 法) を用い第 10 表実施例 94~実施例 106、第 11 表実施例 107~実施例 134、第 12 表実施例 135~実施例 156、及び第 13 表実施例 157~実施例 165 の化合物を製造した。



第 10 表

実施例番号	R ³	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)	IR スペクトル (cm ⁻¹)
94	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ Ph	B	油状物質	355(M ⁺)	1038 (CHCl ₃)
95	CH ₃	CH ₂ COOCH ₃	B	油状物質	295(M ⁺)	1030 (CHCl ₃)
96	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	B	油状物質	341(M ⁺)	1033 (CHCl ₃)
97	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	A	油状物質	335(M ⁺)	1042 (neat)
98	CH ₃	CH ₂ C(=O)Ph	A	油状物質	383(M ⁺)	1715, 1045 (neat)
99	CH ₃	CH ₂ C(=O)Ph	A	油状物質	412(M ⁺)	1640, 1043 (CHCl ₃)
100	CH ₃	CH ₂ C(=O)Ph	A	油状物質		1649, 1524, 1047 (neat)

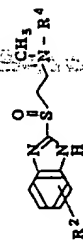
実施例番号	R ³	R ⁴	合成法	融点	マススペクトル (m/z)	IR スペクトル (cm ⁻¹)
101	CH ₃	CH ₂ C(=O)SO ₂ (CH ₂) ₃ Ph	A	油状物質	505(M ⁺ -H ₂ O)	1700, 1670, 1398, 1045 (CHCl ₃)
102	CH ₃	CH ₂ C(=O)(CH ₂) ₄ Ph	A	粉末状物質 mp 122~131°C	473(M ⁺)	1690, 1020 (Nujol)
103	CH ₃	CH ₂ C(=O)C ₆ H ₁₁	A	油状物質	348(M ⁺ +1) 347(M ⁺)	1710 (neat) 1050
104	CH ₃	CH ₂ C(=O)C ₆ H ₄ Cl	A	油状物質	375(M ⁺)	1685 (neat) 1040
105	CH ₃	CH ₂ -C-Ph N-OCH ₃	A	油状物質	370(M ⁺)	1040 (neat)
106	CH ₃	CH ₂ -C-Ph N-OCH ₃	A	油状物質	371(M ⁺ -1)	1045



第 11 表

実施例番号	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)	IR スペクトル (cm ⁻¹)
107	-(CH ₂) ₃ Ph	B	油状物質	369(M ⁺)	1040 (CHCl ₃)
108	(CH ₂) ₄ OPh	B	油状物質	371(M ⁺)	1032 (CHCl ₃)
109	(CH ₂) ₆ Ph	B	油状物質	383(M ⁺)	1030 (CHCl ₃)
110	(CH ₂) ₄ -OCH ₃	B	油状物質	385(M ⁺)	1032 (neat)
111	(CH ₂) ₄ -OCH ₃	B	油状物質	489(M ⁺)	1040 (neat)
112	Ph(CH ₂) ₃ O	B	油状物質	405(M ⁺)	1040 (neat)
113	(CH ₂) ₂ OPh	B	油状物質	344(M ⁺)	1038 (CHCl ₃)

実施例 番号	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マッスベクトル (m/z)	IR スペクトル (cm ⁻¹)
128		A	油状物質	451(M ⁺)	1042 (neat)
129		A	油状物質	433.435(M ⁺)	1040 (neat)
130		A	油状物質	370(M ⁺ +1) 369(M ⁺)	1040 (neat)
131		A	油状物質	380(M ⁺)	1045 (neat)
132		A	油状物質	436(M ⁺ - CH ₂ CH ₂) 453(M ⁺ +1)	1040 (neat) 1045 (neat)
133		A	油状物質	522(M ⁺)	1045 (neat)
134		A	油状物質		



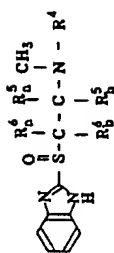
第 12 表

実施例 番号	R ²	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マッスベクトル (m/z)	IR スペクトル (cm ⁻¹)
135	5-OCH ₃		B	油状物質	399(M ⁺)	1026 (CHCl ₃)
136	5-OCH ₃		B	油状物質	391(M ⁺)	1030 (CHCl ₃)
137	5-COOCH ₃		A	mp88-90°C (oilier-boisao)	431(M ⁺)	1045
138	F		A	mp69-71°C (AcOEt-bois)	419(M ⁺)	1026 (neat)
139	,		A	mp78-80°C (AcOEt-bois)	421(M ⁺)	1040 (neat)
140	5-Cl		A	mp70-72°C (AcOEt-bois)	389(M ⁺)	1040 (CHCl ₃)
141	4-COOCH ₃		A	油状物質	414(M ⁺ +1)	1710, 1045 (neat)

実施例 番号	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マッスベクトル (m/z)	IR スペクトル (cm ⁻¹)
114		B	油状物質	331(M ⁺)	1040 (CHCl ₃)
115		B	油状物質	369(M ⁺)	1040 (CHCl ₃)
116		B	mp158~161°C (EtOH-bois)	431(M ⁺)	1055 (neat)
117		A	油状物質	399(M ⁺)	1045 (neat)
118		A	油状物質	373(M ⁺)	1040 (CHCl ₃)
119		A	油状物質	387(M ⁺)	1040 (neat)
120		A	油状物質	389(M ⁺)	1045 (neat)

実施例 番号	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マッスベクトル (m/z)	IR スペクトル (cm ⁻¹)
121		A	油状物質	485(M ⁺)	1038 (neat)
122		A	油状物質	357(M ⁺)	1040 (neat)
123		A	油状物質	381(M ⁺ -H ₂ O)	1021 (CHCl ₃)
124		A	油状物質	445(M ⁺)	1040 (neat)
125		A	油状物質	359(M ⁺)	1037 (CHCl ₃)
126		A	油状物質		1049 (neat)
127		A	油状物質	451(M ⁺)	1035 (neat)

第 13 表



実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	合成 法	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)	IRスペクトル (cm ⁻¹)
157	Ph	H	H	(CH ₂) ₃ Ph	A	118-121° (AcOEt-hex)	399 (M ⁺ -H ₂ O)	1030 (NuI)
158	CH ₃ Ph	H	H	(CH ₂) ₃ Ph	A	油状物質	413 (M ⁺ -H ₂ O)	1025 (neat)
159	H	H	CH ₃ Ph	(CH ₂) ₃ Ph	A	mp158-160°C (AcOEt-hex)	432 (M ⁺ -1)	1046 (NuI)
160	159 の isomer				A	mp119-120°C (AcOEt-hex)	431 (M ⁺)	1044 (NuI)
161	H	H	CH ₃ CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	A	mp146-145°C (CH ₂ Cl ₂ -hex)	383 (M ⁺)	1045 (NuI)

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	合成 法	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)	IRスペクトル (cm ⁻¹)
162	161 の isomer				A	油状物質	383 (M ⁺)	1040 (neat)
163	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	A	油状物質	369 (M ⁺)	1028 (neat)
164	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ Ph	A	mp112-113°C (CH ₂ Cl ₂ -hex)	351 (M ⁺ -H ₂ O)	1028 (KBr)
165	H	H	CH ₃ CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	A	油状物質	369 (M ⁺)	1028 (CHCl ₃)

実施例 番号	R ²	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)	IRスペクトル (cm ⁻¹)
142	4-CF ₃	(CH ₂) ₄ Ph	A	油状物質	423 (M ⁺)	1042 (CHCl ₃)
143	5-CF ₃	(CH ₂) ₄ Ph	A	油状物質	423 (M ⁺)	1040 (CHCl ₃)
144	5,6-Cl ₂	(CH ₂) ₄ Ph	A	mp119-121° (AcOEt-hex)	423 (M ⁺)	1041 (KBr)
145	4-CH ₃ , 7-O(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₄ Ph	B	油状物質	441 (M ⁺)	1040 (neat)
146	4-CH ₂ OAc	(CH ₂) ₄ Ph	A	油状物質	427 (M ⁺)	1040 (neat)
147	5-CN	(CH ₂) ₄ Ph	A	油状物質	304 (M ⁺ - O S-CH ₂ CH ₃)	1050 (neat)
148	4-OC ₃ H ₇	(CH ₂) ₅ Ph 	A	mp63.5-66° (AcOEt-hex)	461 (M ⁺)	1036 (CHCl ₃)
149	5-OC ₃ H ₇	(CH ₂) ₅ Ph 	A	油状物質	461 (M ⁺)	1032 (CHCl ₃)

実施例 番号	R ²	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)	IRスペクトル (cm ⁻¹)
150	4-OCH ₂ Ph	(CH ₂) ₅ Ph 	A	油状物質	491 (M ⁺ -H ₂ O)	1040 (neat)
151	5-OCH ₂ Ph	(CH ₂) ₅ Ph 	A	油状物質	433 O (M ⁺ -S- -CH ₂ CH ₃)	1031 (neat)
152	5-Cl	(CH ₂) ₅ Ph 	A	油状物質	437 (M ⁺)	1040 (neat)
153	5-CONMe ₂	(CH ₂) ₄ Ph 	A	油状物質	368 O (M ⁺ -S- -CH ₂ CH ₃)	1065 (neat)
154	4-CON ^{CH₃} -Ph	(CH ₂) ₄ Ph	A	油状物質	488 (M ⁺)	1045 (neat)
155	4-CONMe ₂	(CH ₂) ₄ Ph	A	油状物質	426 (M ⁺)	1055 (neat)
156	4-CON ^{CH₃} -Ph	(CH ₂) ₄ Ph	A	油状物質	405 O (M ⁺ -S- -CH ₂ CH ₃)	1050 (neat)

実施例 166

2-[2-(N-5-(3-クロロフェニル)ペンチル-N-メチル)アミノエチル]スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾール塩酸塩

氷冷した実施例 86 の化合物 5.25 g (1.30 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液に、4 N 塩酸-ジオキサン溶液を滴下する。大部分の塩化メチレンを除去し、エーテルを加えて塩酸塩を析出させ、570 mg の粉末を得た。

分解点 110~130℃

IR スペクトル (nujol) cm^{-1} : 2700~2300 (br), 1600, 1365, 1070, 895, 748

実施例 167

4-エトキシカルボニル-2-[2-(N-6-(2-フルオロフェニル)ヘキシル-N-メチル)アミノエチル]チオ-(1H)-ベンズイミダゾール塩酸塩

実施例 166 と同様にして実施例 41 の化合物を用い、標記化合物を粉末として得た。

分解点 140~150℃

63.12; H, 6.93; N, 16.99; S, 12.96 実測値: C, 63.26; H, 6.94; N, 16.86; S, 12.98

実施例 169

4-[2-(ベンズイミダゾリル)]チオ-1-メチルピペリジン N-オキシド

実施例 168 の化合物 1.14 g (4.6 mmol)、塩化メチレン 40 ml、1-ヒドロキシ-2-ピペリジン水溶液 7.4 ml の混合物をよく攪拌し、それに 80 mg m-クロル過安息香酸 1.00 g (4.6 mmol) を徐々に加える。1時間30分攪拌した後、10 g 重碳酸ナトリウムを加えて反応を終結させた。水層をとり水を減圧下留去し、残渣を塩化メチレン 50 ml に懸濁させ、アルミナ 10 g を加えて一夜攪拌した。このようにして得られた懸濁液をアルミナ 70 g を用いてつくったカラムにチャージし、塩化メチレン-メタノール (10~7:1) で溶出すると、759 mg (63%) の標記化合物が泡状物質として得られた。本化合物はアルミナ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン-メタノール (10:1)) で約 3:1 の混合物 (立体異性体)

IR スペクトル (nujol) cm^{-1} : 2800~2300 (br), 1720, 1623, 1290, 1165, 750

実施例 168

2-(1-メチル-4-ピペリジル)チオ-(1H)-ベンズイミダゾール

a) 実施例 65-a と同様にして、4-メルカプト-1-メチルピペリジンを用い、2-[4-(1-メチルピペリジニル)]チオ-1-フェニルカルボニルメチルベンズイミダゾールを mp 176.5~177.5℃ の結晶として得た。

b) a) で得られた化合物を用い、実施例 50-b と同様にして標記化合物を mp 182.5~184℃ (エタノール-ヘキサン) の結晶として得た。

IR スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3410, 1618, 1590, 1440

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 2.18 (3H, s), 2.4~2.9 (2H, m), 3.5~4.0 (1H, m), 7.0~7.6 (4H, m)

マスペクトル m/z : 248 (M^+ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$))+1)

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ として 計算値: C,

であった。

IR スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3370, 1439, 1403, 965

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 3.19 (3H, br. s), 3.7~4.4 (1H, br. s), 6.9~7.6 (4H, m)

マスペクトル (m/z): 247 (M^+ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$))

-16 (CH_4 あるいは O))

実施例 170

4-[2-(ベンズイミダゾリル)]スルフィニル-1-メチルピペリジン N-オキシド

実施例 169 の化合物を用い、さらに実施例 169 と同様の反応を行い、標記化合物を泡状物質として得た。

IR スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3400, 1440, 1430, 1058, 1035, 928

NMR スペクトル (d_4 -methanol) δ ppm: 3.18 (3/2H, s), 3.34 (3H/2, s), 7.2~7.9 (4H, m)

マスペクトル (m/z): 263 (M^+ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)) -16 (CH_4 または O))

実施例 171

2-[4-(ピペリジル)]スルフィニル(1H)-ベンズイミダゾール

a)

実施例 65 a と同様にして、1-*t*-ブチルオキシカルボニル-4-メルカプトピペリジンを用い、2-(1-*t*-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル)チオ-1-フェニルカルボニルメチルベンズイミダゾールを mp 173~174.5℃ の結晶として得た。

b)

a) で得られた化合物 1.61 g (3.57 mmol) に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 15 ml を加え、氷冷して 40 分間撹拌した。溶媒、試薬を留去した残渣を塩化メチレン 20 ml に懸濁させ、-78℃ に冷却してトリエチルアミン 1.80 g (17.8 mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 2.47 ml (17.8 ml) を加えた。約 10 分後に反応温度を室温に戻し、さらに 1 時間撹拌した。反応液を塩化メチレン-水層に分配し、有機層を 5 重ソウ水、水で洗い乾燥して溶媒を留去すると、1.59 g (100%)

をアルミナ 25 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (100:4~20) で溶出して標記化合物をさらに 225 mg 得た。合計収量 381 mg (89%)

IR スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3430, 1638, 1600, 1446, 1024

マススペクトル (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$)

実施例 172

2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾール

実施例 171 d) で得られた化合物 26 mg (0.10 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液にベンジルプロミド 21 mg (0.12 mmol) と炭酸ナトリウム 7 mg (0.07 mmol) を加え 3 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗を数回行い N,N-ジメチルホルムアミドを除き、溶媒を留去した。得られた残渣をアルミナ 10 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (100:2~4) で溶出して、30 mg (80%) の標記化合物を油状物質として得た。

の 1-フェニルカルボニルメチル-2-(1-トリフルオロアセチル-4-ピペリジル)チオ-ベンズイミダゾールが得られた。mp 156.5~157℃

e)

b) で得られた化合物を用い実施例 50 b と同様の反応を行って、2-(1-トリフルオロアセチル-4-ピペリジル)チオ-(1H)-ベンズイミダゾールを mp 161.5~162℃ の結晶として得た。

d)

実施例 89 と同様の反応によって 2-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジル)]スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾールを mp 178.5~179.5℃ の結晶として得た。

e)

d) で得られた化合物 594 mg (1.72 mmol) をメタノール 5.4 ml に溶かし、2.8% アンモニア水 1.1 ml を加えて一夜放置した。溶媒、試薬を留去し結晶性残渣を *i*-プロパノール、塩化メチレンで順次洗浄し、156 mg (mp 190~192℃) の標記化合物を得た。洗液の溶媒を留去して得られる残渣

IR スペクトル (CHCl_3) cm^{-1} : 3410, 1618, 1601, 1583, 1039

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.4~2.3 (6H, m), 2.5~3.4 (3H, m), 3.43 (2H, s), 7.1~7.9 (4H, m), 7.21 (5H, s)

実施例 173

2-(1-メトキシカルボニルメチル-4-ピペリジル)スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾール

プロム酢酸メチルエステルを用い実施例 172 と同様の方法によって標記化合物を得た。

IR スペクトル (CHCl_3) cm^{-1} : 3430, 1742, 1040

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.7~2.7 (6H, m), 2.8~3.3 (3H, m), 3.21 (2H, s), 3.68 (3H, s), 7.2~7.9 (4H, m)

マススペクトル (m/z): 321 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$)

実施例 174

2-[1-(2-ピリジル)メチル-4-ピペリジル]スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾール

2-クロロメチルピリジンをを用い実施例172と同様の方法で標記化合物を得た。

IRスペクトル(CHCl_3) cm^{-1} : 3420, 1592, 1572, 1125, 1041

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.5~2.5 (6H, m), 2.6~3.5 (3H, m), 3.61 (2H, s), 6.9~7.8 (7H, m), 8.4~8.6 (1H, m)

マスペクトル(m/z): 340 (M^+ , $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$)

実施例 175

2-(1-メチル-4-ピペリジル)スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾール

沃化メチルを用い実施例172と同様の方法で標記化合物を得た。mp 197.5~198.5℃

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} : 3420, 1450, 1430, 1408, 1055

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.6~2.4 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.7~3.4 (3H, m), 7.2~7.8 (4H, m)

マスペクトル(m/z): 263 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$)

実施例 176

2-(3-アセチル)スルフィニル-(1H)-

177-1: mp 162~163℃

NMRスペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.3~3.4 (1H, m), 3.55~3.8 (5H, m), 4.15~4.25 (1H, m), 7.15~7.45 (9H, m)

マスペクトル(m/z): 311 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$)

177-2: mp 160~162℃

NMRスペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.05~3.15 (1H, m), 3.4~3.5 (1H, m), 3.6~3.8 (3H, m), 3.85~3.95 (2H, m), 4.15~4.25 (1H, m), 4.3~4.45 (1H, m), 7.25~7.5 (8H, m), 7.85~7.9 (1H, m)

マスペクトル(m/z): 401 (M^+ , $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$)

実施例 178

2-(1-メチル-3-アセチル)スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾール(178-1)
と2,3-ジヒドロ-2-(N,N-ジメチル)アミノメチルチアゾロ[3,2-a]ベンズイミダゾール(178-2)

沃化メチルを用い実施例177と同様にして標記の化合物をそれぞれ得た。

ベンズイミダゾール

実施例171と同様にして、1-tert-ブチルオキシカルボニル-3-メルカプトアセチジンを用い標記化合物を得た。mp 150~153℃(エタノール-ヘキサン)

IRスペクトル(nujol) cm^{-1} : 1141, 1053, 744

NMRスペクトル(270MHz, d_6 -DMSO+ D_2O) δ ppm: 3.7~3.8 (2H, m), 3.95~4.05 (1H, m), 4.3~4.4 (1H, m), 7.2~7.3 (2H, m), 7.6~7.7 (2H, m)

実施例 177

2-(1-ベンジル-3-アセチル)スルフィニル-(1H)-ベンズイミダゾール(177-1)
と2,3-ジヒドロ-2-(N,N-ジベンジル)アミノメチルチアゾロ[3,2-a]ベンズイミダゾール(177-2)

ベンジルプロミド及び実施例176の化合物を用い、実施例172と同様にして反応を行った。反応生成物をカラムクロマトグラフィーで分離して、標記の化合物をそれぞれ得た。

178-1:

NMRスペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.41 (3H, m), 3.5~3.6 (1H, m), 3.7~3.8 (2H, m), 3.8~3.9 (1H, m), 4.2~4.3 (1H, m), 7.3~7.4 (2H, m), 7.6~7.7 (2H, m)

マスペクトル(m/z): 235 (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$)

178-2:

NMRスペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.50 (2×3H, s), 2.8~2.95 (1H, m), 3.2~3.35 (1H, m), 4.0~4.15 (1H, m), 4.35~4.45 (1H, m), 4.6~4.7 (1H, m), 7.35~7.5 (3H, m), 7.85~7.95 (1H, m)

参考例 1

2-クロル-1-フェニルカルボニルメチルベン
ズイミダゾール

2-クロルベンズイミダゾール 6.0 g (39.3 mmol)、フェナシルプロミド 8.64 g (43.4 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 120 ml 溶液にトリエチルアミン 4.38 g (47.7 mmol) を加え、1 時間半攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣を酢酸エチル-水に分配した。有機層を数回水洗した後、乾燥し溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-塩化メチレンより再結晶し、7.04 g の標記化合物を得た。母液を濃縮して得られた残渣をシリカゲル 35 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン~塩化メチレン-酢酸エチル (10:1) で溶出して、さらに 2.07 g の標記化合物を得た。合計収量 9.11 g (86%)。mp 168~169°C (塩化メチレン-ジイソプロピルエーテル)

IR スペクトル (KBr) cm^{-1} : 1690, 1595, 1578, 1448

留去し、26.63 g (90%) の 2-エチルチオ-5-メトキシ-(1H)-ベンズイミダゾールを得た。mp 94~103°C

b) a) で得られた化合物 3.31 g (15.9 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶かし、水素化リチウム 1.50 g (19 mmol)、フェナシルプロミド 3.16 g (15.9 mmol) を加え室温で一夜攪拌した。酢酸数滴を加え、反応を終了させ、溶媒を減圧で留去した。残渣を酢酸エチル-水に分配し、有機層を数回水洗した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル 100 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、4.14 g (80%) の 2-エチルチオ-5-及び 6-メトキシ-1-フェニルカルボニルベンズイミダゾールを得た。mp 164.5~167°C

c) b) で得られた化合物 3.209 g (98.4 mmol), 1 M 重ソウ水 314 ml, 塩化メチレン 500 ml の混合物に、氷冷下 80% m-クロル過安息香酸 44.45 g (206 mmol) を徐々に加えた。20 分後に室温に戻し、さらに 5 時間攪拌した。反応

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 5.48 (2H, s), 6.9~7.9 (7H, m), 7.9~8.1 (2H, m)

マススペクトル (m/z): 270 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$)

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 66.54; H, 4.10; Cl, 13.10; N, 10.35

実測値: C, 66.67; H, 4.03; Cl, 13.26; N, 10.35

参考例 2

2-エチルスルホニル-5および6-メトキシ-
1-フェニルカルボニルメチルベンズイミダゾール

a) 2-メルカプト-5-メトキシ-(1H)-ベンズイミダゾール 25.6 g (0.142 mole) のメタノール 300 ml 溶液に 2 N 苛性ソーダ水溶液 36 ml、沃化エチル 44.37 g (0.284 g) を室温下加えた後、50°C で 10 分間攪拌した。2 N 苛性ソーダ水溶液をさらに 36 ml 加え、同温度で 25 分間攪拌した。室温に戻し、2 N 塩酸で中和し、過剰の試薬及び溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン-水に分配し、水層よりさらに塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ溶媒を

終了後、塩化メチレンで希釈し有機層をとり 5% 重ソウ水, 10% 亜硫酸ナトリウム, 水で順次洗浄した。乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレンとエタノールで再結晶し、28.14 g の目的物を得た。母液をシリカゲル 100 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン~塩化メチレン(10:1)で溶出される部分を集め、これをさらにエタノールで再結晶して、2.95 g の目的物を得た。合計収量 31.09 g (88%)。mp 128~131°C (塩化メチレン-エタノール)

IR スペクトル (KBr) cm^{-1} : 1695, 1320, 1227, 1189, 1131

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7 Hz), 3.43 (2H, br. q. J=7 Hz), 3.70 & 3.78 (1:1, 3H, s), 5.90 (2H, s), 6.5~8.2 (8H, m)

マススペクトル (m/z): 358 (M^+ , $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82; S, 8.95

実測値: C, 60.24; H, 4.88; N, 7.87; S, 9.08

参考例 3

2 - (N - 4 - フェニルオキシカルボニル - N - メ
チル) アミノエタノール

アミノチアゾール 1.4 g (15.7 mmol) のテ
トラヒドロフラン 300 ml 溶液に、窒素気流及び、
氷冷下水素化リチウムアルミニウム 3.29 g
(86.6 mmol) を加え、同温度で 10 分間攪拌し
た。反応温度を室温に戻しさらに 2 時間攪拌した
後、10% 苛性カリ水溶液 4 ml を氷冷下加え反応
を終了させた。反応混合物をセライトを用い濾過
し、沈澱をテトラヒドロフランで 2 回洗浄した。
母液と洗液を合わせた液 (合計 400 ml) に 10%
苛性カリ数滴と水 30 ml を加え、さらにジ炭酸
ジ - フェニルエステル 24.5 g (11.2 mmol) を
加えて 10 分間程攪拌した。溶媒を減圧留去し、
残渣を塩化メチレンと水に分配した。塩化メチレ
ンを留去した残渣を減圧蒸留して、13.74 g (46
%) の標記化合物を得た。bp₁₆ 117~119℃
NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3×3H, s),

b) n - ヘキサンで洗浄した 55% 水素化ナト
リウム懸濁液 4.8 滴 (1.1 mmol) に窒素気流下テ
トラヒドロフラン 2 ml を加え、-50℃ に冷却し
て、a) で得られた化合物 4.08 滴 (1.2 mmol)
のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液及び 4 - フェニル
ブチルヨード 2.60 滴 (1.0 mmol) の N, N -
ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液を加えた。反応温
度を徐々に室温に戻し、同温度で 5 時間攪拌した。
酢酸数滴を加えて、反応液を中和し、酢酸エチル
- 水に分配した。有機層を 5% 重ソウ水で 1 回、
水で数回洗浄し、乾燥して溶媒を留去した。残渣
をシリカゲル 15 g を用いるカラムクロマトグラ
フィーに付し、塩化メチレン ~ 塩化メチレン (10
: 1) で溶出して、2 - ベンジルチオ - 1 - (N -
- ホルミル - N - 4 - フェニルブチル) アミノエ
タン 3.12 滴 (80%) を得た。

c) 窒素気流下 50℃ に加熱した水素化リチウ
ムアルミニウム 1.34 滴 (3.53 mmol) のテトラ
ヒドロフラン 9 ml の懸濁液に b) で得られた化合物
4.25 滴 (1.30 mmol) のテトラヒドロフラン 5

2.4~2.8 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.2~
3.6 (2H, m)

参考例 4

2 - ベンジルチオ - 1 - (N - メチル - N - 4 -
フェニルブチル) アミノエタン

a) システアミン 1.00 g (13.0 mmol) を
水 35 ml とテトラヒドロフラン 35 ml に溶かし、
氷冷下ベンジルプロミド 22.05 g (13.0 mmol)
を滴下した。滴下終了後、反応温度を室温に戻し、
さらに 30 分間攪拌した。次いで炭酸ナトリウム
9.87 g (9.3 mmol) を加えて、再度氷冷した。
酢酸 - 酢酸無水物 2.3 ml (約 26.0 mmol) を加え、
さらに反応液が中性になるまで炭酸ナトリウムを
加えた。30 分後、テトラヒドロフランを留去し、
残った水層より塩化メチレンで抽出した。溶媒を
留去し、残渣をシリカゲル 35.0 g を用いるカラ
ムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン ~ 塩
化メチレン - 酢酸エチル (20 : 1) で溶出して、
12.1 g (49%) の 2 - ベンジルチオ - 1 - ホ
ルムアミドエタンを得た。

ml 溶液を 15 分間で滴下した。さらに同温度で 1
時間攪拌した後、室温に戻し、10% 苛性カリ水
溶液を加えて過剰の試薬を分解した。このように
して得られた混合物をセライトで濾過し、沈澱を
テトラヒドロフランで洗浄した。母液と洗液を合
せ、濃縮乾固し、残渣をシリカゲル 12 g を用い
るカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレ
ン - メタノール (100 : 1 ~ 4) で溶出して、
2.47 滴 (61%) の標記化合物を油状物質とし
て得た。

IR スペクトル (liq) cm⁻¹: 1604, 1499, 1456,
698

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 1.2~1.8 (4H, m),
2.1~2.8 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.49
(4H, s), 3.67 (2H, s), 7.19 (5H, s),
7.26 (5H, s)

マスマスペクトル (m/z): 313 (M⁺, C₂₀H₂₇NS)

参考例 5

2 - [N - 6 - (2,4 - ジクロロフェニル) - ヘキ
シル - N - メチル] アミノエタノール

2,4-ジクロロヘキシクロリド 1.30 g (4.90 mmol), N-メチルアミノエタノール 1.10 g (15 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 12 ml 溶液に炭酸カリウム 6.85 g (5.0 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 7.43 g (5.0 mmol) を加え、100℃で2時間加熱撹拌した。過剰の N-メチルアミノエタノール及び溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を5%重ソウ水-塩化メチレンに分配した。水層より塩化メチレンで抽出し、さきの有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (85:15~80:20) で溶出して、標記の化合物 1.31 g (88%) を油状物質として得た。

IR スペクトル (liq) cm^{-1} : 3400, 2930, 1470,

1385, 1045, 820

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.1~1.9 (8H, m),

2.1~2.9 (6H, m), 2.23 (3H, s), 3.58

(2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.1~7.5 (3H, m)

マスマスペクトル m/z : 239 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$)

b) a) で得られた化合物 3.60 g (14.2 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を、加熱還流した水素化リチウムアルミニウム 1.72 g (45.3 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液へ 30 分かけて滴下した。さらに、1 時間加熱還流を行った後、反応液をテトラヒドロフランで希釈しさらに氷冷して過剰の試薬を 10% 苛性カリ水溶液で分解した。反応液をセライトで濾過し、沈殿物をテトラヒドロフランで洗浄した。洗液と濾液を合わせ、溶媒を留去し、標記の化合物 3.17 g (99%) を油状物質として得た。

IR スペクトル (liq) cm^{-1} : 3440, 1620, 1588,

1487, 1253, 782

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.3~1.9 (4H, m),

2.1~2.8 (4H, m), 2.18 (3H, s), 3.46

(2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.02 (1H, br. s),

3.55 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.6~7.4 (4H, m)

マスマスペクトル m/z : 225 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FNO}$)

参考例 7

参考例 6

2-[N-4-(3-フルオロフェニル)ナチル-N-メチル]アミノアルコール

a) 4-(3-フルオロフェニル)酪酸メチルエステル 3.73 g (19.0 mmol) と N-メチルアミノエタノール 20 ml を 100℃で3時間加熱撹拌した。過剰の試薬を減圧下留去し、得られる残渣を水と塩化メチレンに分配した。有機層をとり、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 100 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (100:1~4) で溶出して、2-[N-4-(3-フルオロフェニル)ナチル-N-メチル]アミノエチルアルコール 3.65 g (80%) を油状物質として得た。

IR スペクトル: 3400, 1622, 1588, 1487, 1253,

784

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.7~2.9 (6H, m),

2.92 (3/5H, s), 2.98 (12/5H, s), 3.2

~4.0 (5H, m), 6.6~7.5 (4H, m)

3-メチル-2-(N-メチル-N-3-フェニルプロピル)アミノナチルアルコール

a) 55% 水素化ナトリウム懸濁液 1.49 g (34 mmol) を n-ヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド 60 ml を加えた。この懸濁液を氷冷し、4-イソナチル-2-オキサゾリジノン 4.01 g (31 mmol) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を 20 分間で滴下し、さらに同温度で 10 分間撹拌した。次に 3-フェニルプロピル プロミド 6.80 g (34 mmol) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を 10 分間かけて滴下した。反応温度を室温に戻し一夜撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え溶媒を減圧下留去した。残渣を水と酢酸エチルに分配し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:7) で溶出して、4-イソナチル-3-(3-フェニル)プロピル-2-オキサゾリジノン 7.7 g (100%) を油状物質として得た。

参考例 6 - b)と同様の方法で、a)で得られた化合物より標記化合物を得た。

IRスペクトル (liq) cm^{-1} : 3440, 3040, 2950, 1460, 1055, 700

NMRスペクトル (CDCl_3) δ ppm: 0.82 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.4~3.0 (8H, m), 2.36 (3H, s), 3.18 (1H, t, $J=10\text{Hz}$), 3.56 (1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 3.45 (1H, s), 7.22 (5H, s)

マスペクトル m/z : 235 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$)

参考例 8

2 - (N - メチル - N - 4 - フェニル - 1 - メチルプロチル) アミノエタノール

メチル 3 - フェニルプロピルケトン 2.0 g (12.7 mmol) と N - メチルアミノアルコール 5.77 g (77 mmol) の無水メタノール 20 ml 溶液に 2 N - 塩酸無水メタノール溶液 12.7 ml (25.4 mmol) を加え室温で 15 分間攪拌した。この溶液にシアノホウ素化ナトリウム 564 mg (9.0 mmol) のメタノール 7 ml 溶液を 15 分間か

けて滴下し、さらに 21 時間攪拌した。反応液を氷冷し、それに濃塩酸を少量ずつ滴下して pH を酸性にした後、溶媒を減圧で留去した。残渣を約 100 ml の水に溶解し、これをエーテルで 2 回洗浄した。固体の苛性カリを少しずつ加え、アルカリ性として、食塩を加えて塩析し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を炭酸カリウムで乾燥し溶媒を留去して、標記の化合物 2.58 g (92%) を油状物質として得た。

IRスペクトル (liq) cm^{-1} : 3400, 2930, 1455, 1040, 742, 700

NMRスペクトル (CDCl_3) δ ppm: 0.92 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.0~2.0 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.4~3.0 (6H, m), 3.52 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.22 (5H, s)

マスペクトル m/z : 221 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$)

特許出願人 三共株式会社
代理人 弁理士 大野 彰 夫

PTO 03-2615

CY=JP DATE=19910123 KIND=A
PN=03-014566

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES
[Benzuimidazoru Yudotai]

Akira Yoshida, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D. C. May 2003

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY	(10): JP
DOCUMENT NUMBER	(11): 03014566
DOCUMENT KIND	(12): A
	(13): PUBLISHED UNEXAMINED APPLICATION (Kokai)
PUBLICATION DATE	(43): 19910123
PUBLICATION DATE	(45):
APPLICATION NUMBER	(21): 01148151
APPLICATION DATE	(22): 19890609
ADDITION TO	(61):
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51): C07D 235/28; 401/00, 405/12, 409/12; 417/12, 498/06
DOMESTIC CLASSIFICATION	(52):
PRIORITY COUNTRY	(33):
PRIORITY NUMBER	(31):
PRIORITY DATE	(32):
INVENTORS	(72): YOSIDA, AKIRA; ODA, KEIZO; TABATA, KEIICHI
APPLICANT	(71): SANKYO CO., LTD.
TITLE	(54): BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES
FOREIGN TITLE	[54A]: Benzuimidazoru Yudotai

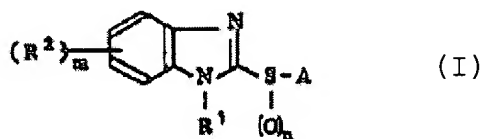
1. Title

Benzimidazole Derivatives

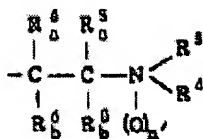
2. Claims

Benzimidazole derivatives that are represented by General

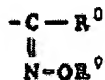
Formula:



{wherein A represents either a group represented by the following formula (a):

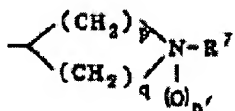


[wherein R³ is a lower alkyl group; R⁴ is an aryl group, aralkyl group, aralkenyl group, or a lower alkyl group having, as a substituent, an acyl group, cycloalkyl group, alkoxycarbonyl group, aryloxy group, aralkyloxy group, heterocyclic group, or a group represented by the following formula:



(wherein R⁸ is an aralkyl group or aryl group, and R⁹ is a lower alkyl group); R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, and R^{6_b} may be the same or different, each representing a hydrogen atom, lower alkyl group, aryl group, or aralkyl group; and n' is 0 or 1]

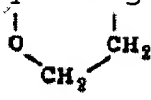
or a group represented by the following formula (b):



[wherein R⁷ is a hydrogen atom, aralkyl group, or a lower alkyl group having, as a substituent, an alkoxycarbonyl group or heterocyclic group; n' may be 0, or, when R⁷ represents one of the aforesaid substituents excluding a hydrogen atom, it may be 1; and p and q is 1 or 2],

* Number in the margin indicates pagination in the foreign text.

R¹ represents a hydrogen atom, but it may form a methylene group

together with R⁶_b or a group represented by Formula:  together with the 7-position R²,

R² represents a hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, trifluoromethyl group, cyano group, halogen atom, acyloxymethyl group, /72 aralkyloxy group, alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, or a substituted carbamoyl group, m represents 1 or 2 (when m is 2, R² may be the same or different substituents selected from those listed above), and

n represents 0, 1, or 2,

provided that, when R¹ forms a methylene group with R⁶_b, R⁵ and R⁴ may be the same or different, each representing a lower alkyl group or aralkyl group}

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. Detailed Description of the Invention

[Objective of the Invention]

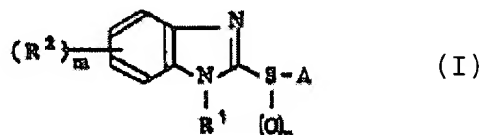
The present invention pertains to novel benzimidazole derivatives and salts thereof that have an effect of inhibiting gastric-juice secretion and an anti-ulcer effect.

Omeprazole, 2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl) methyl] sulfinyl]-5-methoxy-(1H)-benzimidazole (JP-A-S54-141783), which exhibits an effect of suppressing gastric-juice-secretion by blocking H⁺, K⁺ - adenosine triphosphatase (hereinafter referred to as H⁺, K⁺-ATPase), which is an enzyme involved in the final stage of gastric juice secretion, has been confirmed to be clinically effective as an anti-ulcer drug.

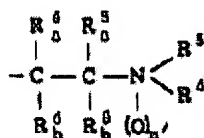
The present inventors researched extensively and, as a result, learned that novel benzimidazole derivatives represented by General Formula I have a stronger enzyme-blocking activity than omeprazole and also have a superior pharmacological activity, thus achieving the present invention.

[Configuration]

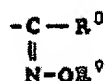
The novel benzimidazole derivatives of the present invention and salts thereof are represented by General Formula:



{wherein A represents either a group represented by the following formula (a):

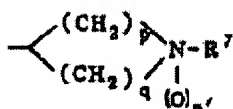


[wherein R³ is a lower alkyl group; R⁴ is an aryl group, aralkyl group, aralkenyl group, or a lower alkyl group having, as a substituent, an acyl group, cycloalkyl group, alkoxycarbonyl group, aryloxy group, aralkyloxy group, heterocyclic group, or a group represented by the following formula:



(wherein R⁸ is an aralkyl group or aryl group, and R⁹ is a lower alkyl group); R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, and R^{6_b} may be the same or different, each representing a hydrogen atom, lower alkyl group, aryl group, or aralkyl group; and n' is 0 or 1]

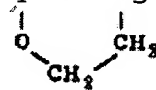
or a group represented by the following formula (b):



[wherein R⁷ is a hydrogen atom, aralkyl group, or a lower alkyl group having, as a substituent, an alkoxycarbonyl group or heterocyclic group; n' may be 0, or, when R⁷ represents one of the aforesaid substituents excluding a hydrogen atom, it may be 1; and p and q is 1 or 2],

R¹ represents a hydrogen atom, but it may form a methylene group

together with R^{6_b} or a group represented by Formula:



together

with the 7-position R²,
R² represents a hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, trifluoromethyl group, cyano group, halogen atom, acyloxymethyl group, aralkyloxy group, alkoxycarbonyl group, carbamoyl group, or a substituted carbamoyl group, m represents 1 or 2 (when m is 2, R² may

be the same or different substituents selected from those listed above), and

n represents 0, 1, or 2,

provided that, when R^1 forms a methylene group with R^6 , R^5 and R^4 may be the same or different, each representing a lower alkyl group or aralkyl group.}

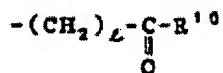
In the aforesaid general formula I, the "lower alkyl group" represented by R^3 is a straight-chain or branched-chain C_{1-3} alkyl group, such as a methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, etc. /727

The "aryl group" represented by R^4 is either a phenyl group or naphthyl group and may have one or two of the same or different substituent moieties listed in the following, said substituents being a C_{1-5} alkyl group, such as a methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, pentyl group, etc.; a C_{1-5} alkoxy group, such as a methoxy group, ethoxy group, propoxy group, pentyloxy group, trifluoromethoxy group, 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy group, which may be substituted by 1 to 4 halogen atoms; a halogen atom, such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine; a C_{7-19} aralkyl group, such as a trifluoromethyl group, benzyl group, 2-phenethyl group, 3-phenylpropyl group, 4-phenylbutyl group, 7-phenylheptyl group, 7,7-diphenylheptyl group, etc.; a C_{7-13} aralkylthio group, such as a benzylthio group, 3-phenylpropylthio group, 4-phenylbutylthio group, 7-phenylheptylthio group, etc.; and a C_{7-13} aralkylsulfonyl group, such as a benzylsulfonyl, 3-phenylpropylsulfonyl group, 4-phenylbutylsulfonyl group, 7-phenylheptylsulfonyl group, etc.

The "aralkyl group" represented by R^4 is a straight or branched-chain C_{7-19} aralkyl group, such as a benzyl group, 2-phenethyl group, 3-phenylpropyl group, 4-phenylpentyl group, 5-phenylhexyl group, benzhydryl group, 7-phenylheptyl group, 7,7-diphenylheptyl group, etc., and the substituent of the aryl moiety of the aralkyl group is the same as those listed for the aforesaid aryl group. Furthermore, the alkyl group that comprises the aralkyl group may have a cyano group as the substituent moiety.

The "aralkenyl group" represented by R^4 is a straight or branched-chain C_{9-13} alkenyl [sic] group, such as a cinnamyl group, 4-phenyl-4-butynyl group, 7-phenyl-3-heptenyl group, etc., and the substituent of the aryl moiety of the aralkenyl group is the same as those listed for the aforesaid aryl group.

The "lower alkyl group having an acyl group" represented by R⁴ is a group represented by the following formula:



[wherein ℓ is from 1 to 6, and R¹⁰ is a C₇₋₁₂ N-monosubstituted or N,N-disubstituted aralkylamino group, such as an N-benzylamino group, (N-methyl-N-3-phenylpropyl) amino group, (N-methyl-5-phenylpentyl) amino group, etc.; a C₅₋₇ cycloalkyl group, such as a cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group, etc.; an aryl group that is defined in the same way as the aforesaid aryl group; and an aralkyl group that is defined in the same way as the aforesaid aralkyl group.]

The "lower alkyl group having a cycloalkyl group" represented by R⁴ is a C₁₋₇ alkyl group having, as the substituent moiety, a C₅₋₇ cycloalkyl group, such as a cyclopentyl methyl group, 3-cyclohexyl propyl group, 4-cyclopentyl butyl group, 7-cycloheptyl butyl group, etc.

The "lower alkyl group having an alkoxy carbonyl group" represented by R⁴ is a C₁₋₇ alkyl group having, as the substituent moiety, a C₁₋₅ alkoxy carbonyl group, such as a methoxy carbonyl methyl group, 2-ethoxy carbonyl ethyl group, 3-butoxy carbonyl propyl group, 7-pentyloxy carbonyl heptyl group, etc.

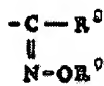
The "lower alkyl group having an aryloxy group" represented by R⁴ is a straight- or branched-chain C₂₋₇ alkyl group having, as the substituent moiety, an aryloxy group, such as a 2-phenoxy ethyl group, 4-phenoxy butyl group, 7-phenoxy heptyl group, etc., and the aryl group that comprises this aryloxy group may have the same substituent moieties listed for the aforesaid aryl group.

The "lower alkyl group having an aralkyloxy group" represented by R⁴ is a C₂₋₇ alkyl group having, as the substituent moiety, a C₇₋₁₂ aralkyloxy group, such as a 2-benzyloxy ethyl group, 2-(4-phenyl butyl) oxy ethyl group, 3-(2-phenethyl) oxy propyl group, 7-benzyloxy heptyl group, 2-(6-phenyl hexyl) oxy ethyl group, etc., and the aryl group that comprises this aralkyl group may have the same substituent moieties listed for the aforesaid aryl group. /728

The "lower alkyl group having a heterocyclic group" represented by R⁴ is a C₁₋₇ alkyl group having, as the substituent moiety, a 5 to 7 membered ring heterocyclic group containing 1 to 2 atoms selected from a nitrogen atom, oxygen atom, and sulfur atom, some examples of said heterocyclic group including a 2-pyridyl methyl group, 4-(2-pyrrolyl) butyl group, 5-(3-thienyl) pentyl group, 6-(2-furyl) hexyl group, 4-

(2-thiazolyl) butyl group, 7-(2-isoxazolyl) heptyl group, and partial or complete reduction type groups corresponding to these.

These heterocyclic groups may have a C₁₋₅ alkyl group or phenyl group as the substituent. The heterocyclic groups can also have an aryl group having a substituent moiety. The substituent of this aryl group is a C₁₋₃ alkyl group, C₁₋₃ alkoxy group, or a halogen atom, such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine.



In the group represented by Formula $\begin{array}{c} -C-R^8 \\ || \\ N-OR^9 \end{array}$, R⁸ has the same defined meaning as the aforesaid aralkyl group or aryl group, and R⁹ is a C₁₋₅ alkyl group, such as a methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, pentyl group, etc.

The "lower alkyl group" represented by R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, or R^{6_b} is a C₁₋₅ alkyl group, such as a methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, etc.

The "aryl group" represented by R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, or R^{6_b} is a phenyl group or naphthyl group and may have, as the substituent moiety, a C₁₋₃ alkyl group, a C₁₋₃ alkoxy group, or a halogen atom, such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine.

The "aralkyl group" represented by R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, or R^{6_b} is a C₇₋₁₀ aralkyl group, such as a benzyl group, phenethyl group, 4-phenyl butyl group, etc., and it can have the same substituents listed for the aryl group represented by R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, or R^{6_b}.

The "aralkyl group" represented by R⁷ has the same defined meaning as the aralkyl group represented by R⁴.

The "lower alkyl group having an alkoxy carbonyl group" represented by R⁷ has the same defined meaning as the aforesaid lower alkyl group having an alkoxy carbonyl group represented by R⁴.

The "lower alkyl group having a heterocyclic group" represented by R⁷ has the same defined meaning as the aforesaid lower alkyl group having a heterocyclic group.

The lower alkyl group represented by R² is a straight- or branched-chain C₁₋₅ alkyl group, such as a methyl group, ethyl group, propyl group, pentyl group, etc.

The "lower alkoxy group" represented by R² is a straight- or branched-chain C₁₋₅ alkoxy group, such as a methoxy group, ethoxy group, isopropoxy group, pentyloxy group, etc.

The "halogen atom" represented by R^2 is a fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom.

The "acyloxy methyl group" represented by R^2 is an aliphatic or aromatic acyloxy methyl group, such as an acetoxy methyl group, propionyloxy methyl group, benzyloxy methyl group, etc.

The "aralkyloxy group" represented by R^2 is a C_{7-10} aralkyloxy group, such as a benzyloxy group, phenethyloxy group, 3-phenyl propyloxy group, 4-phenyl butyloxy group, etc., and the aryl moiety of the aralkyl group can have the same substituent moieties listed for the aryl group represented by R^5_a , R^5_b , R^6_a , or R^6_b .

The "alkoxycarbonyl group" represented by R^2 is a C_{2-5} alkoxycarbonyl group, such as a methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propyloxy carbonyl group, butyloxy carbonyl group, etc.

The "substituted carbamoyl group" represented by R^2 is a carbamoyl group in which the same or different C_{1-3} alkyl groups or phenyl groups bond with the nitrogen atoms, some examples of the carbamoyl group including an N-methyl carbamoyl group, N,N-dipropyl carbamoyl group, N-propyl-N-phenyl carbamoyl group, etc., or a substituted carbamoyl group that forms a 5 to 7-membered ring containing one to two nitrogen atoms, such as a 4-methyl-1-piperazyl carbonyl group, piperidino carbonyl group, etc.

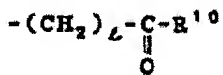
/729

The compounds having the aforesaid general formula I have optical isomers derived from the carbon atoms with which S-oxide, N-oxide, R^6_a , and R^6_b bond or the carbon atoms with which R^5_a and R^5_b bond. In the aforesaid general formula I, mixtures of these optical isomers are all represented by a single formula, but this does not limit the scope of the present invention.

Some preferable examples of the compounds represented by General Formula I include:

(1) a compounds in which R^3 is a methyl group,

(2) a compound in which R^4 is a C_{9-13} aralkyl group that may have a substituent moiety in a phenyl group, a group represented by the



following formula: (wherein R^{10} has the same defined meaning as above), a C_{3-7} alkyl group having a cyclohexyl group as the substituent, a C_{3-6} alkyl group having a phenoxy group as the substituent, a C_{3-6} alkyl group having a C_{7-12} aralkyloxy group as the

substituent, or a C₃₋₇ alkyl group having a thienyl group, furyl group, pyridyl group, or thiazolyl group, as the substituent,

(3) a compound in which R⁸ is a phenyl group,

(4) a compound in which R⁹ is a C₁₋₄ alkyl group,

(5) a compound in which R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, and R^{6_b} are all hydrogen atoms, or only one of them is a methyl group or ethyl group, all of the rest being hydrogen atoms,

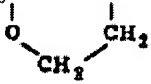
(6) a compound in which n' is 0 or 1,

(7) a compound in which R⁷ is a C₁₋₄ alkyl group,

(8) a compound in which p is 1 or 2,

(9) a compound in which q is 1 or 2,

(10) a compound in which R¹ is a hydrogen atom, or it may form a methylene group together with R^{6_b} or may form a group represented by

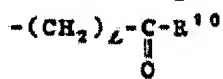
Formula  together with the 7-position R²,

(11) a compound in which R² is a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, trifluoro methyl group, halogen atom, or a C₂₋₅ alkoxy carbonyl group,

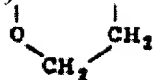
(12) a compound in which m is 1 or 2,

(13) a compound in which n is 0, 1, or 2,

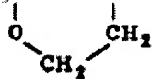
(14) a compound in which R³ is a methyl group; R⁴ is a C₉₋₁₃ aralkyl group that may have a substituent in a phenyl group, a group



represented by the following formula: (wherein R¹⁰ has the same defined meaning as before), a C₃₋₇ alkyl group having a cyclohexyl group as the substituent, a C₃₋₆ alkyl group having a phenoxy group as the substituent, a C₃₋₆ alkyl group having a C₇₋₁₂ aralkyloxy group as the substituent, or a C₃₋₇ alkyl group having a thienyl group, furyl group, pyridyl group, or thiazolyl group, as the substituent; R^{5_a}, R^{5_b}, R^{6_a}, and R^{6_b} are all hydrogen atoms, or only one of them is a methyl group or ethyl group, all of the rest being hydrogen atoms; n' is 0 or 1; R¹ is a hydrogen atom, or it may form a group represented by

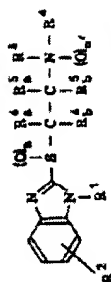
Formula:  with R² or a methylene group together with R^{6b}; R² is a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₄ alkoxy group, C₂₋₅ alkoxy carbonyl group, trifluoro methyl group, or halogen atom; m is 1 or 2; and n is 0, 1, or 2, and

(15) a compound in which p and q is 2; R⁷ is a C₁₋₄ alkyl group; n' is 0 or 1; R¹ and R² together form a group represented by Formula

, or R¹ is a hydrogen atom and R² is a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₄ alkoxy group, a trifluoro methyl group, halogen atom, or C₂₋₅ alkoxy carbonyl group; m is 1 or 2; and n is 0 or 1.

Some concrete examples of the compounds of the present invention having General Formula I include compounds listed in Tables 1 through 3, but the present invention is not limited to these compounds.

TABLE 1















Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	n	n'
1	H	H	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0
2	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0
3	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0
4	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₆ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0







Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	n	n'
5	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0
6	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	H	1	0
7	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	H	1	0
8	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	H	1	0
9	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	H	1	0
10	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0







Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	n	n'
11	H	F	CH ₃	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄ -Cl	CH ₃	H	H	H	H	1	0
12	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0
13	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	H	1	0
14	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄ -Br	H	H	H	H	H	1	0
15	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	0	0
16	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	0	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	n	n'
17	H	4-COOEt	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	H	H	H	H	H	0	0
18	H	4-COOEt	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	H	H	H	H	H	0	0
19	H	4-CH ₃ (7-OC ₂ H ₅)	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	0	0
20	H	4-CH ₃ (7-OC ₂ H ₅)	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	0	0
21	H	4-CH ₃ (7-C ₂ H ₅)	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	0	0
22	H	5-F	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ -Cl	H	H	H	H	H	1	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_2^1	R_2^2	R_2^3	R_2^4	R_2^5	n	n'
23	H	5-Cl	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
24	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
25	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	CH ₃	H	H	H	H	1	0
26	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	CH ₃	H	1	0
27	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
28	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_2^1	R_2^2	R_2^3	R_2^4	R_2^5	n	n'
29	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
30	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	0	0
31	H	4-COOC ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	0	1
32	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
33	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
34	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	0	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_2^1	R_2^2	R_2^3	R_2^4	R_2^5	n	n'
35	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -O- 	H	H	H	CH ₃	H	1	0
36	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -O- 	CH ₃	H	H	H	H	1	0
37	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
38	H	F	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
39	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -O- 	H	H	H	H	H	1	0
40	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	0	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_2^1	R_2^2	R_2^3	R_2^4	R_2^5	n	n'
41	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -O- 	H	H	H	H	H	1	0
42	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -O- 	H	H	H	H	H	1	0
43	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
44	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
45	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0
46	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	H	1	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_1^5	R_2^5	R_3^5	R_4^5	n	n'
47	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	$(CH_2)_3-CH$ 	H	H	H	H	0	0
48	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	$(CH_2)_3-$ 	H	H	H	H	1	0
49	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	0	0
50	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	$(CH_2)_5-$ 	H	H	H	H	0	0
51	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	$(CH_2)_3-$ 	H	H	H	H	1	0
52	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	0	1

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_1^5	R_2^5	R_3^5	R_4^5	n	n'
53	H	$5-OCH_3$	H_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	1	0
54	H	$5-OCH_3$	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	1	0
55	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	CH_2-C 	H	H	H	H	0	0
56	H	$-(CH_2)_2O-$	CH_3	$(CH_2)_4-O-$ 	H	H	H	H	0	0
57	H	$5-OC_2H_5$	CH_3	$(CH_2)_5-$ 	H	H	H	H	1	0
58	H	$5-OC_2H_5$	CH_3	$(CH_2)_5-$ 	H	H	H	H	1	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_1^5	R_2^5	R_3^5	R_4^5	n	n'
59	H	$5-OC_2H_5$	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	1	0
60	H	$5-OCH_3$ 	CH_3	$(CH_2)_5-$ 	H	H	H	H	1	0
61	H	$5-Cl$	CH_3	$(CH_2)_5-$ 	H	H	H	H	1	0
62	H	$5-OC_2H_5$	CH_3	$(CH_2)_4-O-$ 	H	H	H	H	1	0
63	H	$5-F$	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	1	0
64	H	$5-F$	CH_3	$(CH_2)_5-$ 	H	H	H	H	1	0






Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_1^5	R_2^5	R_3^5	R_4^5	n	n'
65	H	$5-OC_2H_5$	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	0	0
66	H	H	CH_3	$(CH_2)_5-$ 	H	H	H	H	1	0
67	H	H	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	1	0
68	H	H	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	1	0
69	H	$5-OC_2H_5$	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	0	0
70	H	H	CH_3	$(CH_2)_4-$ 	H	H	H	H	1	0








Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_5^1	R_5^2	R_5^3	R_5^4	n	n'
71	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
72	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃		H	H	H	H	0	0
73	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃		H	H	H	H	1	0
74	H	4-OCH ₃	CH ₃		H	H	H	H	0	0
75	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
76	H	4-OCH ₃	CH ₃		H	H	H	H	0	0








Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_5^1	R_5^2	R_5^3	R_5^4	n	n'
77	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
78	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
79	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
80	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
81	H	5-OC ₂ H ₅	CH ₃		H	H	H	H	0	0








Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_5^1	R_5^2	R_5^3	R_5^4	n	n'
82	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃		H	H	H	H	1	0
83	H	4-OCH ₂ Ph	CH ₃		H	H	H	H	0	0
84	H	4-OCH ₂ Ph	CH ₃		H	H	H	H	1	0
85	H	4-CF ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
86	H	5-CF ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
87	H		CH ₃		H	H	H	H	1	0







Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R_5^1	R_5^2	R_5^3	R_5^4	n	n'
88	H	4-OC ₂ H ₅	CH ₃		H	H	H	H	1	0
89	H	5,6-Cl ₂	CH ₃		H	H	H	H	1	0
90	H	4-CH ₃ (7-OC ₂ H ₅)	CH ₃		H	H	H	H	0	0
91	H	4-CH ₃ (7-OC ₂ H ₅)	CH ₃		H	H	H	H	1	0
92	H	4-CH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
93	H	4-CH ₂ ONa	CH ₃		H	H	H	H	1	0







Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	n'
94	H	5-CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
95	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ O(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
96	H	5-OH	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
97	H	4-COOCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
98	H	H	CH ₃	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ Ph	H	H	H	H	1	0
99	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0







Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	n'
100	H	5-CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
101	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
102	H	5-COOCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
103	H	5-F	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
104	H		CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
105	H	5-CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0










Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	n'
106	H	5-Cl	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
107	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	CH ₃	H	H	H	1	0
108	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	CH ₃	H	1	0
109	H	5-CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
110	H		CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
111	H	4-COOCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0





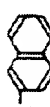

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	n'
112	H		CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
113	H	H	CH ₃	CH ₂ - 	H	H	H	H	1	0
114	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	1	0
115	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	1	0
116	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
117	H	5-CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	1	0





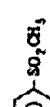



Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	n	n'
118	H	H	CH ₃		H	H	1	0
119	H	H	CH ₃		H	H	0	0
120	H	H	CH ₃		H	H	1	0
121	H	H	CH ₃		H	H	1	0
122	H	5-Cl	CH ₃		H	H	1	0
123	H	H	CH ₃		H	H	1	0







Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	n	n'
124	H	H	CH ₃		H	H	1	0
125	H	H	CH ₃		H	H	1	0
126	H	H	CH ₃		H	H	1	0
127	H	5-F	CH ₃		H	H	1	0
128	H	5-OCH ₃	CH ₃		H	H	1	0
129	H	H	CH ₃		H	H	1	0






Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	n	n'
130	H	4-OOCCH ₃	CH ₃		H	CH ₃	0	0
131	H	4-OOCCH ₃	CH ₃		H	CH ₃	0	0
132	H	H	CH ₃		H	H	1	0
133	H	H	CH ₃		H	CH ₃	1	0
134	H	H	CH ₃		H	H	1	0
135	H	H	CH ₃		H	CH ₃	1	0

Δ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	n	n'
136	H	H	CH ₃			H	1	0
137	H	H	CH ₃			H	1	0
138	H	H	CH ₃		CH ₃	H	1	0
139	H	H	CH ₃		H	H	1	0
140	H	H	CH ₃		H		1	0
141	H	4-OOCCH ₃	CH ₃		H	H	0	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁵	R _d ⁵	n	n'
142	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	0	1
143	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
144	H	4-COOEt	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	0	0
145	H	5-F	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
146	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
147	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁵	R _d ⁵	n	n'
148	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
149	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-N(CH ₃) ₂ - 	H	H	H	H	1	0
150	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-N(CH ₃) ₂ - 	H	H	H	H	1	0
151	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-  -SO ₂ -(CH ₂) ₂ - 	H	H	H	H	1	0
152	H	H	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-  -SO ₂ -CH ₃	H	H	H	H	1	0
153	H	H	CH ₃	 -SO ₂ -(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁵	R _d ⁵	n	n'
154	H	H	CH ₃	 -(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H	1	0
155	H	F	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
156	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	H	H	H	H	1	0
157	H	5-OCH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
158	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
159	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -O- 	H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁵	R _d ⁵	n	n'
160	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - 	H	H	H	H	1	0
161	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
162	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
163	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0
164	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ -OCH ₃	H	H	H	H	1	0
165	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₄ - 	H	H	H	H	1	0

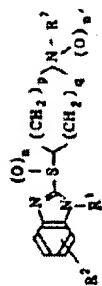
Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁴	R _d ⁴	n	n'
165	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
167	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
168	H	H	CH ₃		H	H	CH ₃	H	1	0
169	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
170	H	H	CH ₃		H	H	CH ₃	H	1	0
171	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁴	R _d ⁴	n	n'
172	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
173	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
174	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
175	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
176	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
177	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0

Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁴	R _d ⁴	n	n'
178	H	H	CH ₃		CH ₃	H	H	H	1	0
179	H	5-OCH ₃	CH ₃		H	H	H	H	1	0
180	H	H	CH ₃		CH ₃	H	H	H	1	0
181	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
182	H	H	CH ₃		H	H	C ₂ H ₅	H	1	0
183	H	H	CH ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	H	H	H	1	0


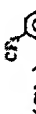



Δ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _a ⁵	R _b ⁵	R _c ⁴	R _d ⁴	n	n'
184	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
185	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
186	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
187	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
188	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
189	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0
190	H	H	CH ₃		H	H	H	H	1	0




TABLE 3



Δ	R^1	R^2	R^3	P	q	n	n'
1	H	H	H	2	2	1	0
2	H	H		2	2	1	0
3	H	H		2	2	1	0
4	H	H	CH_2COOCH_3	2	2	1	0
5	H	H	CH_3	2	2	1	0

Δ	R^1	R^2	R^3	P	q	n	n'
6	H	H	CH_3	2	2	0	1
7	H	H	CH_3	2	2	1	0
8	H	H	CH_3	1	1	1	0
9	H	H		1	1	1	0
10	H	4-COOEt	$(CH_2)_3$ -	1	1	1	0
11	H	5-P	$(CH_2)_4$ -	1	1	1	0
12	H	H	$(CH_2)_4$ -	1	1	1	0
13	H	H	$(CH_2)_3$ -	1	1	1	0
14	H	H	$(CH_2)_3$ -	1	1	1	0

Δ	R^2	R^1	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	n'
21	H	CH_3		H	$-CH_2-$	H	H	1	0
22	H	CH_3		H	$-CH_2-$	H	H	1	0
23	H	CH_3		H	$-CH_2-$	H	H	1	0
24	H	CH_3		H	$-CH_2-$	H	H	1	0
25	H	CH_3		H	$-CH_2-$	H	H	1	0

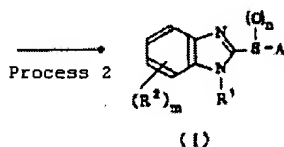
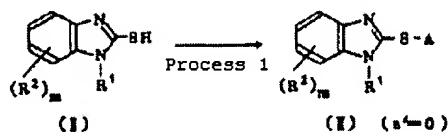
Δ	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	n'
26	H	CH_3		CH_3	H	$-CH_2-$	H	1	0
27	H	CH_3		CH_3	H	$-CH_2-$	H	1	0
28	H	CH_3		CH_3	H	$-CH_2-$	H	1	0

The compounds (I) of the present invention can be prepared according to the following methods.

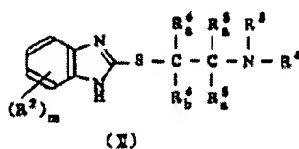
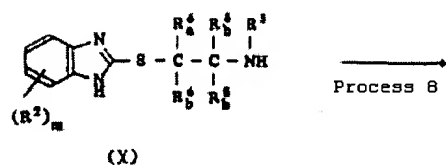
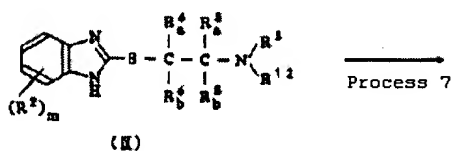
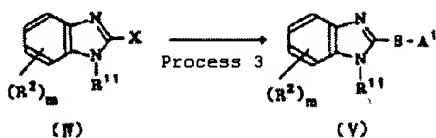
/740

Method A

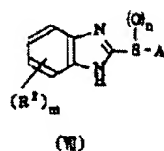
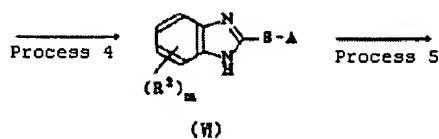
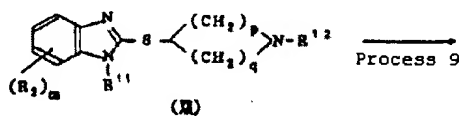
Method A



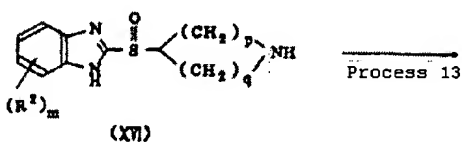
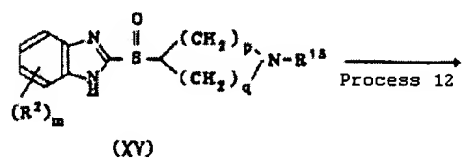
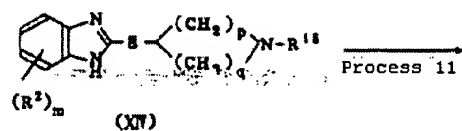
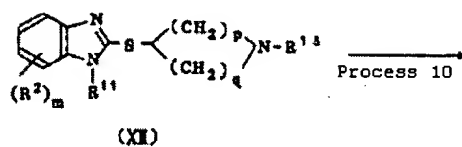
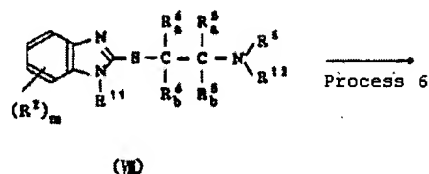
Method B

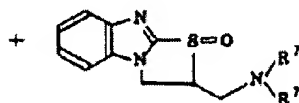
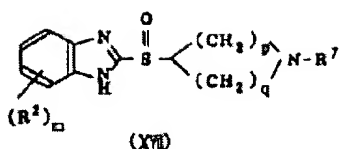


Method D



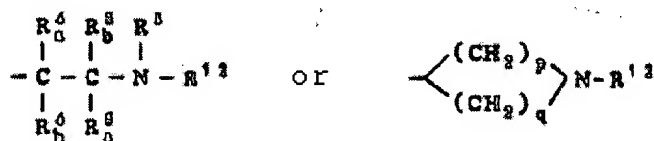
Method C





(p, q = 1)

In the aforesaid formulas, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5_a , R^5_b , R^6_a , R^6_b , R^7 , m, and n have the same defined meanings as in the foregoing. A^1 represents either Formula A:

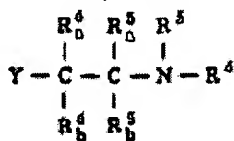


(wherein R^{12} is a protecting group for an amino group, some examples of which include an aralkyloxy carbonyl group, such as p-nitrobenzyloxy carbonyl group, benzyloxy carbonyl group, etc., an acetyl group, and t-butyloxy carbonyl group, of which a t-butyloxy carbonyl group is preferable.) X is a leaving group and represents, for example, a halogen atom, such as chlorine, bromine, iodine, etc.; a lower alkyl sulfinyl group, such as a methyl sulfinyl group, ethyl sulfinyl group, etc.; a lower alkyl sulfonyl group, such as a methyl sulfonyl group, ethyl sulfonyl group, etc.; an aryl sulfinyl group, such as a phenyl sulfinyl group, tolyl sulfinyl group, etc.; or an aryl sulfonyl group, such as an phenyl sulfonyl group, tolyl sulfonyl group, etc., of which a chlorine atom, bromine atom, ethyl sulfonyl group, and phenyl sulfonyl group are preferable.

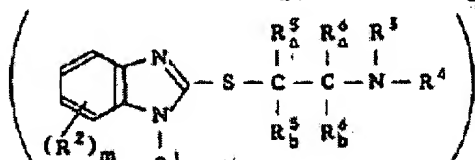
R^{11} is a protecting group for an amino group and represents, for example, an aryl carbonyl methyl group, such as a phenyl carbonyl methyl group, p-bromophenyl carbonyl methyl group, etc., or an aralkyl group, such as a benzyl group, p-nitrobenzyl group, etc., of which a phenyl carbonyl methyl group is preferred. R^{13} is a protecting group for an amino group and represents, for example, a trifluoroacetyl group.

Method A is a method for preparing Compound I of the present invention and Compound III included in Compound I.

Process One of Method A is a process for preparing a compound that contains a compound having General Formula III, and it is carried out by alkylating a thiol derivative having General Formula II with a halide having General Formula AY (wherein A has the same defined meaning as above, provided $n'=0$, and Y represents a halogen atom, such as chlorine, bromine, etc.) in the presence of a base. However, when



AY is and the combination of substituents R^5_a and R^5_b is not the same as that of R^6_a and R^6_b , the target compound III and/or a



transition product are obtained, but this transition product can also be used as the material in Process Two.

No specific limitation is imposed on the solvent employed here as long as it does not interfere with this reaction, and some examples include alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, i-propanol, etc.; ethers, such as tetrahydrofuran, dioxane, etc.; aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene, etc.; amides, such as N,N-dimethyl formamide, N,N-dimethyl acetamide, etc.; dimethyl sulfoxides; triamide phosphates; and solvent mixtures comprised of these organic solvents and water. Of these, methanol, ethanol, i-propanol, and solvent mixture of these and water are preferred.

No specific limitation is imposed on the base employed here as long as it does not affect other parts of the compound, and some examples include alkali metal hydroxides and alkali earth metal hydroxides, such as sodium hydroxide, barium hydroxide, etc., and organic bases, such as triethylamine, 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undec-5-ene, pyridine, 2,6-lutidine, N,N-dimethylaniline, etc., of which alkali metal hydroxides are preferred. No specific limitation is imposed on the reaction temperature, and the reaction is conducted at, for example, from 0 to 120° C, preferably 10 to 60° C. The reaction /742 time varies mainly depending on the reaction temperature and the kinds of raw material compounds, and it may take, for example, from 30 minutes to 2 days, but a reaction time of 1 to 15 hours is desirable.

The compound having General Formula AY, which is one of the raw materials of the present process, is prepared according to a conventional method [J. Am. Chem. Soc., 70, 1820 (1948)] or a method described later.

After the reaction is completed, the object compound is separated from a reaction mixture according to a conventional method. For example, after the reaction is over, the residue obtained by concentration/evaporation of the reaction product is extracted with water and an organic solvent, such as methylene chloride, etc., and the organic solvent layer is washed with water and dried, after which the organic solvent is distilled away to obtain the object compound. The obtained object compound may be further refined, if necessary, by a conventional method, such as recrystallization, reprecipitation, or chromatography.

Process Two is a process for preparing a compound represented by General Formula I, that is, the compound of the present invention, and the objective of this process is achieved by oxidizing the sulfur atom in Compound III or, in some cases, by oxidizing only the nitrogen atom contained in A, which comprises a part of Compound III, or both the sulfur atom and nitrogen atom.

The oxidizing agent used in this process is a peroxide, such as m-chloro perbenzoic acid, peracetic acid, hydrogen peroxide, t-butyl hydroperoxide, etc., of which m-chloro perbenzoic acid and t-butyl hydroperoxide are preferable. As the catalyst for this reaction, vanadyl acetylacetonate $[\text{VO}(\text{acac})_2]$, molybdenum acetylacetonate, etc., may be used, and vanadyl acetylacetonate is preferable. For the purpose of eliminating a peroxide-derived acid substance generated when the peroxide is involved in this reaction, the oxidizing reaction may be carried out in the presence of an alkali metal carbonate or an aqueous solution thereof. No specific limitation is imposed on the solvent used here as long as it will not be involved in the present reaction, and some examples include alcohols, such as methanol, ethanol, etc., and halocarbons, such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, etc., of which halocarbons are preferable. The reaction temperature is from 10 to 50° C, preferably 0 to 25° C. The reaction time varies depending on the reaction temperature, etc., but it is normally from 30 minutes to 6 hours.

After the reaction is completed, the object compound of this process is separated from the reaction mixture according to a conventional method. For example, in order to decompose excess oxides, a reducing agent, such as 10 % sodium sulfite, etc., is added to the reaction mixture, which is then diluted with a solvent, such as methylene chloride, etc., and the obtained organic solvent layer is washed with water and dried, after which the organic solvent is distilled away, thereby obtaining the object compound. Alternatively, if the object compound is highly water-soluble, the water layer or both the water layer and the employed organic solvent layer are

concentrated and evaporated and then refined by column chromatography, thereby obtaining the object compound.

Method B is a method for separately synthesizing Compound VII included in Compound I of the present invention.

Process Three is a process for preparing the compound represented by General Formula V, and the objective of this process is achieved by subjecting Compound IV to an addition/elimination reaction with a compound having General Formula A^1SH in the presence of a base.

No specific limitation is imposed on the solvent employed here as long as it does not interfere with this reaction, and some examples include alcohols, such as methanol, ethanol, etc.; ethers, such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxy ethane, dioxane, etc.; aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene, etc.; amides, such as N,N-dimethyl formamide, N,N-dimethyl acetamide, etc.; triamide phosphates; and mixtures of these solvent and water, of which tetrahydrofuran and 1,2-dimethoxy ethane are preferred.

No specific limitation is imposed on the base employed here as long as it does not affect other parts of the compound, and some examples include alkali metal hydroxides, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc.; alkali metal alkoxides, such as sodium methoxide, lithium ethoxide, etc.; and organic bases, such as triethyl amine, diisopropylethyl amine, 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undec-5-ene, pyridine, etc., of which 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undec-5-ene and lithium ethoxide are preferable. No specific limitation is imposed on the reaction temperature, and the reaction is conducted at, for example, from -20 to $150^\circ C$, preferably -10 to $100^\circ C$. The reaction time varies depending mainly on the reaction temperature and the kinds of raw material compounds, and it may take, for example, from 30 minutes to 2 weeks, but a reaction time of 1 to 1 week is desirable. /743 The compound having General Formula A^1SH , which is a raw material of this process, is prepared according to a conventional method [H. Barrera, et al., J. Org. Chem., 27, 641 (1962)] or according to the method described later.

This process can be carried out without using the aforesaid isolated A^1SH compound.

More specifically, this process can also be carried out as follows. A compound having General Formula $R_{14}-S-A^1$ (R_{14} is an aralkyl group, such as a benzyl group, benzhydryl group, trityl group, n-tolyl methyl group, etc.) is reacted with an alkali metal, such as lithium or sodium, in liquid ammonia or an amine, such as monomethylamine,

etc., or alternatively in a solvent mixture comprised of an amine and ether, such as tetrahydrofuran or 1,2-dimethoxy ethane. Thereafter, excess alkali metal is decomposed by adding a lower alcohol, such as methanol, ethanol, etc., and the solvent used for the reaction is distilled away, thus obtaining A^1SM (M is a salt of an alkali metal, such as lithium, sodium, etc.). To this, a compound represented by General Formula IV is added. The reaction conditions, such as the solvent to be use, etc., are the same as those described before.

In this process, General Formula A^1SH or A^1SM is oxidized with the air; therefore, it is desirable to carry out this process in a flow of an inactive gas, such as nitrogen, argon, etc.

After the completion of the reaction, the object compound of this process is separated from the reaction mixture according to a conventional method. For example, after an acid, such as acetic acid, hydrochloric acid, etc., is added to the reaction solution to neutralize it, the solution is concentrated and evaporated, and the obtained residue is extracted with 5% sodium bicarbonate water and an organic solvent, such as methylene chloride, etc. The organic layer is washed with water and dried, and the organic solvent is distilled away, thus obtaining the object compound.

Process Four is a process for eliminating the amino-group-protecting group R^{11} of General Formula V (wherein A^1 indicates A) so as to prepare a compound represented by General Formula VI, which is included in the compound of the present invention, and the reaction that takes place in this process varies depending on the amino-group-protecting group R^{11} .

When the amino-group-protecting group R^{11} is a phenacyl group, such as a phenacyl group, p-bromophenacyl group, etc., its elimination reaction is carried out using a metal, such as zinc, etc., having a reducing power, and zinc is preferably used here. The solvent used here includes lower alcohols, such as methanol, ethanol, etc., and solvent mixtures of acetic acid and lower alcohols. No specific limitation is imposed on the reaction temperature, and it is conducted usually at 20 to 50° C. The reaction time varies depending on the reaction temperature, but it is usually from 1 to 24 hours.

When the amino-group-protecting group is an aralkyl group, such as a benzyl group, p-nitrobenzyl group, etc., a corresponding compound is subjected to hydrogenolysis under normal pressure or under the application of pressure to achieve the objective of the process.

The catalyst used here includes paradium, platinum, etc. As the solvent, alcohols, such as methanol, ethanol, etc., and ethers, such as tetrahydrofuran, dioxane, etc., are included. No specific limitation is imposed on the reaction temperature, and it is usually from 20 to 100° C. The time required for the reaction is from 1 to 10 hours.

After the completion of the reaction, the target compound of the reaction for eliminating the amino-group-protecting group is separated from the reaction mixture according to a convention method. For example, the reaction solution is diluted with a solvent, such as methylene chloride, etc., and the metal used in the reaction, a salt thereof, or the catalyst is eliminated by filtration with celite. Then, the solvent is distilled away, thus obtaining the target compound. Alternatively, after the distillation, the residue is further extracted with water and an organic solvent, such as methylene chloride, etc., and the organic layer is washed with water and dried, after which the solvent is distilled, thus obtaining the target compound.

Process Five is a process for preparing a compound represented by General Formula VII, which is a compound included in the present invention, and the objective of this process is achieved by oxidizing the sulfur atom in Compound VI or, in some cases, by oxidizing only the nitrogen atom contained in A, which comprises a part of Compound VI, or both the sulfur atom and nitrogen atom. This process is conducted in the same manner as Process Two mentioned before.

Method C is a method for separately preparing the compound having General Formula XI included in the compound of General Formula III, which is the compound of the present invention, from the compound having General Formula VIII included in the compound of General Formula V discussed in Method B as the starting material.

Process Six is a method for eliminating the amino-group-protecting group R¹¹ of General Formula VIII so as to obtain a compound having General Formula IX. This process is carried out in the same manner as the aforesaid Process Four.

Process Seven is a process for preparing a compound having General Formula X, and the objective of the process is achieved by eliminating the amino-group-protecting group R¹² of General Formula IX. The reaction employed here varies depending on the amino-group-protecting group R¹².

/744

When the protecting group R^{12} is a t-butyloxy carbonyl group, the elimination of this group is achieved by a reaction using an acid as the catalyst. The acid used here includes trifluoroacetic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, formic acid, etc. The solvent used here includes halocarbons, such as methylene chloride, chloroform, etc.; organic acids, such as acetic acid, etc.; aliphatic alkyl ketones, such as acetone, methyl ethyl ketone, etc.; and ethers, such as dioxane, tetrahydrofuran, etc. No limitation is imposed on the reaction temperature, and it is from -30°C to the boiling point of the solvent used. The reaction time varies depending on the reaction temperature, but it is usually from 1 to 48 hours.

When the protecting group R^{12} is an aralkyloxy carbonyl group, such as a p-nitrobenzyloxy carbonyl group, benzyloxy carbonyl group, etc., the protecting group can be eliminated by hydrogenolysis using such a catalyst as palladium in a hydrogen flow.

After the completion of the reaction, the object substance of the reaction for eliminating the amino-group-protecting group is separated from the reaction mixture according to a conventional method. For example, when the protecting group is eliminated by an acid, the reaction solution is concentrated and evaporated, thus obtaining the object substance as an organic acid or inorganic acid salt. When the protecting group is eliminated by hydrogenolysis, the reaction solution is filtered using celite, and the filtrate is concentrated and evaporated and, if necessary, refined by chromatography, thereby obtaining the object substance.

Process Eight is a process for preparing a compound of General Formula XI included in the compound of General Formula III, which is a compound of the present invention, and the objective of the process is achieved by alkylating the amino groups of the compound having General Formula X with an alkylating agent R^4Z (wherein Z is an aliphatic or aromatic sulfonyloxy group, such as a methyloxy group, tosyloxy group, etc., or a halogen atom, such as chlorine, bromine, iodine, etc., and R^4 has the same meaning as defined before.)

No specific limitation is imposed on the solvent used here as long as it does not interfere with the present reaction, and some examples include ethers, such as tetrahydrofuran, dioxane, etc.; amides, such as N,N-dimethyl formamide, N,N-dimethyl acetamide, etc.; dimethyl sulfoxides; triamide phosphate; and solvent mixtures thereof, of which N,N-dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, and mixtures comprised of these and tetrahydrofuran are preferable.

No specific limitation is imposed on the base employed here as long as it does not affect other parts of the compound, and some examples include hydroxides of alkali metals and alkali earth metals, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, barium hydroxide, etc., carbonates of alkali metals and alkali earth metals, such as lithium carbonate, potassium carbonate, barium carbonate, etc.; and organic bases, such as triethylamine, 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undec-5-ene, pyridine, 2,6-lutidine, etc., of which carbonates of alkali metals and alkali earth metals are preferable. No specific limitation is imposed on the reaction temperature, and the reaction is conducted at, for example, from -20 to 70° C, preferably 0 to 50° C. The reaction time varies depending mainly on the reaction temperature and raw materials, and it may take, for example, from 30 minutes to 2 days.

After the reaction is completed, the object compound obtained by the alkylation reaction is separated from a reaction mixture according to a conventional method. For example, the reaction solution is concentrated and evaporated and extracted with an organic solvent and water, and the organic layer is washed with water and dried, after which the organic solvent is distilled away, thus obtaining the object compound.

Method D is a method for preparing compounds having General Formulas XVI, XVII, and XVIII included in the compound (I) of the present invention from the compound having General Formula XII included in General Formula V discussed in Method B.

Process Nine is a process for eliminating the amino-group-protecting group R^{12} of General Formula XII and converting it into a protecting group R^{13} (a trifluoroacetyl group). In this process, the compound prepared by the same method as Process Seven, without being refined, is subjected to a trifluoroacetylation reaction using trifluoroacetic anhydride.

The trifluoroacetylation is carried out in the presence of a base according to a conventional method. No specific limitation is imposed on the solvent used here, and halocarbons, such as methylene chloride, chloroform, etc., are preferable. No specific limitation is imposed on the base used here, and some preferable examples include organic bases, such as triethyl amine, diisopropyl amine, pyridine, etc. The reaction temperature is from -30 to 30° C. The reaction time is from 1 hour to 8 hours. After the reaction is completed, the object trifluoroacetylated compound is collected from the reaction mixture. For example, water is added to the reaction solution, and the organic /74 layer is washed with water and dried, after which the solvent is distilled away, thereby obtaining the object compound.

Process Ten is a process for preparing the compound represented by General Formula XIV, and the objective is attained by eliminating the amino-group-protecting group R^{11} of the compound having General Formula XIII. The present process is carried out in the same manner as Process Four of Method B describe before.

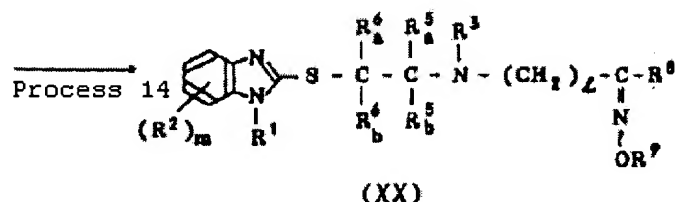
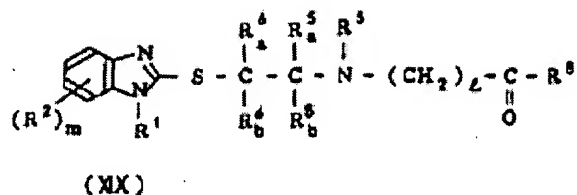
Process Eleven is a process for preparing the compound represented by General Formula XV, and the objective is attained by oxidizing the sulfur atom of the compound having General Formula XIV. The present process is carried out in the same manner as Process Two of Method A described before.

Process Twelve is a process for preparing the compound represented by General Formula XVI, and the objective is attained by eliminating the amino-group-protecting group R^{13} (a trifluoroacetyl group).

This process is carried out using, as the base, ammonia water, an alkali metal hydroxide, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc., or an alkali metal carbonate, such as sodium carbonate, potassium carbonate, etc. The solvent used here includes alcohol solvents, such as methanol, ethanol, etc., and solvent mixtures thereof with water. After the reaction is complete, the compound from which the protecting groups have been eliminated is collected from the reaction mixture according to a conventional method. For example, the reaction mixture is concentrated and evaporated. The residue is extracted with water and an organic layer, after which the organic layer is washed with water and dried, and the solvent is distilled away, thus obtaining the object compound.

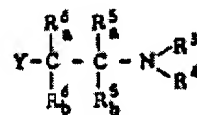
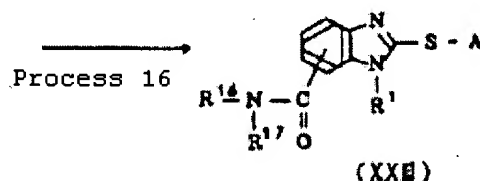
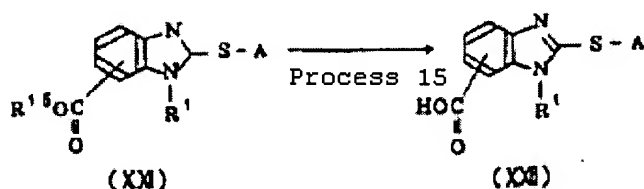
Process Thirteen is a method for preparing compounds having General Formula XVII and/or XVIII, and the objective of this process is attained by alkylating the compound having General Formula XVI with R^7Z (wherein R^4 [sic] and Z have the same defined meanings as R^4 and Z in the aforesaid R^4Z). The present process is carried out according to the same method as that of Process Eight of Method C.

Furthermore, the compound having General Formula XIX included in General Formula XI described in Method C reacts with a hydroxyl amine compound R^9-O-NH_2 according to a conventional method and is converted into a syn- or anti-oxime derivative (XX) included in the compound (I) of the present invention.

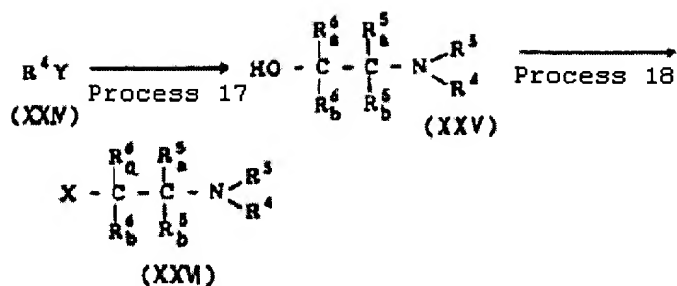


Furthermore, a carbamate compound XXIII (wherein R^{14} and R^{17} may be the same or different, each representing a hydrogen atom, aryl group, or lower alkyl group, or R^{14} and R^{17} may form a ring containing one to two nitrogen atoms) is obtained either by hydrolyzing the ester group of an ester compound having General Formula XXI (wherein R^{15} is a lower alkyl group) included in General Formula (III) mentioned in Method A according to a conventional method to yield a compound having

General Formula XXII, which is further reacted with $\begin{array}{c} \text{R}^{14} \\ \text{R}^{17} \end{array} \text{NH}$ as an acid halide according to a conventional method, or by reacting said ester group directly with amine using a dehydrative condensation agent.



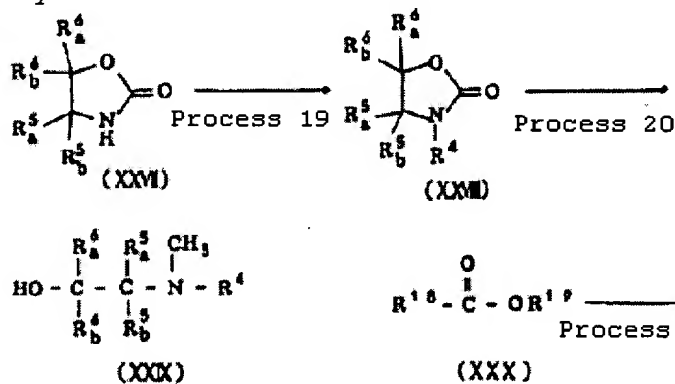
The following method is employed to prepare $\begin{array}{c} \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \quad \text{R}^3 \\ | \quad | \quad | \\ \text{Y} - \text{C} - \text{C} - \text{N} - \text{R}^4 \\ | \quad | \quad | \\ \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \end{array}$ included in the compound represented by General Formula AY, which is a raw material compound used in Method A of the present invention.

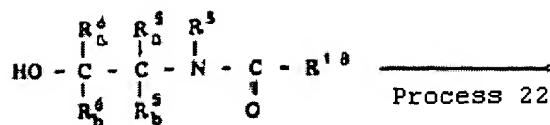


Process Seventeen is a process for preparing Compound XXV by /746

alkylating $\begin{array}{c} R^4 \quad R^5 \\ | \quad | \\ HN - C - C - OH \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^5 \end{array}$ with a compound represented by General Formula XXIV. Process Eighteen is a process for preparing Compound XXVI by halogenating the hydroxy group of General Formula XXV with a halogenating agent.

The raw material amino alcohol of Process Seventeen can be prepared separately as described below.



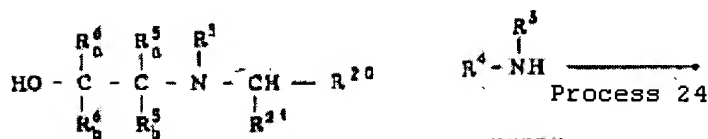


(XXXI)



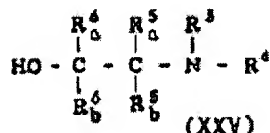
(XXV)

(XXXII)



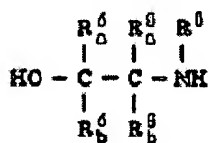
(XXXIII)

(XXXIV)

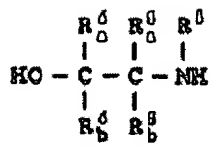


(In the above formulas, R^{18}CH_2 or $\text{R}^{20} - \text{CH}$ is a substituent included in R^4 .)

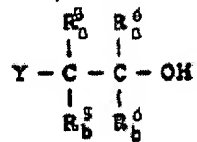
Process Nineteen is a process for preparing Compound XXVIII by alkylating the compound represented by General Formula XXVII with a base. Process Twenty is a process for preparing Compound XXIX included in General Formula XXV, and the objective of the process is achieved by reducing Compound XXVIII with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride, etc. Process Twenty-One is a process for preparing an amide compound (XXXI) by decomposing the ester compound (XXX) (wherein R^{19} is a lower alkyl ester) with the addition of amine in the



presence of amino alcohol .. Process Twenty-Two is for preparing Compound XXV by reducing Compound XXXI with lithium aluminum hydride, etc., and it is conducted in the same manner as Process Twenty. Process Twenty-Three is a process for preparing Compound XXXIII included in Compound XXV by reacting the ketone compound XXXII with a reducing agent, such as sodium cyanoboronade [as

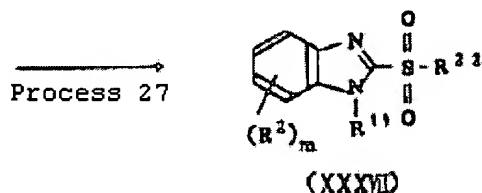
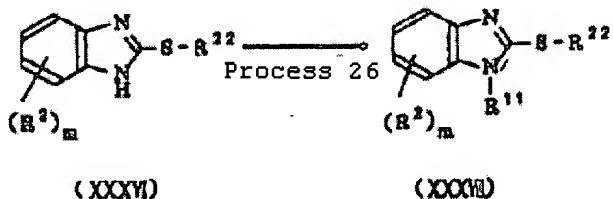
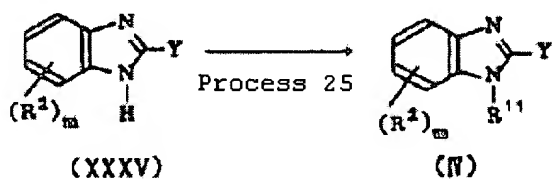


transliterated], etc., in the presence of amine
 Twenty-Four is another method of synthesizing Compound XXV, and this



compound is obtained by alkylating the amine XXXIV with
 (wherein Y has the same defined meaning as the Y in AY).

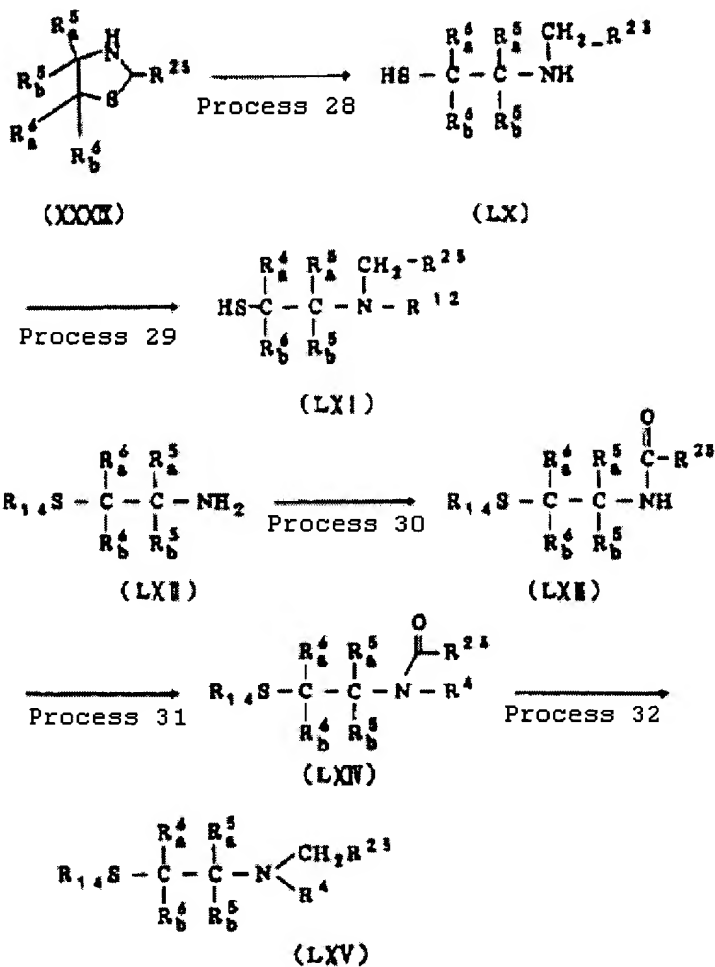
The raw material compound IV used in Method B is prepared, for example, according to the following methods.



/747

In the aforesaid formulas, Y represents a halogen atom, such as chlorine, etc., and R²² represents a lower alkyl group or aryl group. Process Twenty-Five is a process for preparing Compound IV, and this compound is prepared by alkylating Compound XXXV with an alkylating agent R¹¹X. Process Twenty-Six is a process for preparing Compound XXXVII from Compound XXXVI, and it is carried out in the same manner as Process Twenty-Four. Process Twenty-Seven is a process for preparing Compound XXXVIII from Compound XXXVII, and it is carried out in the same manner as Process Two.

Furthermore, compounds included in Formula A¹SH and Formula R₁₄-S-A¹ used in Method B are prepared according to the following methods.



In the formulas, R²³ is a hydrogen atom or lower alkyl group, and R²³CH₂ is a substituent included in R³.

Process Twenty-Eight is a process for preparing Compound LX from Compound XXXIX using a reducing agent, such as lithium aluminum hydride, etc. Process Twenty-Nine is a process for preparing Compound LXI included in General Formula A¹SH from Compound LX, and this process is achieved by the use of chlorinated aralkyl carbonate, such as chlorinated p-nitrobenzyl carbonate, etc., or a t-butoxycarbonylating reagent, such as t-butoxy carbonyl azide, di-t-butyl dicarbonate, etc. Process Thirty is a process for preparing Compound LXIII from Compound LXII by an acylation reaction that uses R²³COH or an equivalent acylating agent.

Process Thirty-One is a process for preparing Compound LXIV by alkylating Compound LXIII with an alkylating agent R_4Z in the presence of a base.

Process Thirty-Two is a process for preparing Compound LXV from Compound LXIV, and it can be carried out with the use of lithium aluminum hydride, like Process Twenty-Two.

[Effects]

H^+ , K^+ ATPase inhibiting effect in vitro

A microsome fraction prepared from a fresh porcine fundic gland according to the method by Saccomani, et al., [J. Biol. Chem. vol. 251, 7690 (1976)] was used as a H^+ , K^+ -ATPase enzyme sample. To 10 μ L of a solution of a test compound dissolved in dimethyl sulfoxide was added 0.9 mL of a 40 mM Tris-acetic acid buffer (2 mM $MgCl_2$, 20 mM KCl, pH 7.4) that contained 20 to 40 μ g, in terms of protein quantity, of the enzyme sample and reacted at 37° C for 30 minutes. The enzyme reaction started when 0.1 mL of a 20 mM ATP \cdot 2Na solution was added, and the reaction took place at 37° C for 8 minutes. The reaction was stopped by the addition of 1 mL of a 10 % trichloroacetic acid mixture solution that contained 100 mg of active carbon. After the reaction solution was centrifuged (3000 rpm, 15 minutes), the concentration of inorganic phosphoric acid in the obtained supernatant was determined by colorimetry according to the method by Fiske and Sabbarow [J. Biol. Chem. vol. 66, 375 (1925)]. In addition, the quantity of inorganic phosphoric acid in the solution obtained as a result of the reaction without the presence of 20 mM KCl was also found in a similar manner, and the H^+ , K^+ ATPase activity was found by subtracting this quantity from the quantity with the presence of 20 mM KCl. From the activity value of the control and the activity value of the test compound at /748 each concentration, inhibition rate (%) was found, and then 50 % inhibition concentration (IC_{50}) against H^+ , K^+ ATPase was found. The results are summarized in Table 4.

TABLE 4

Working Example No.	IC_{50} (μ g/mL)
33	14.5
64	10.2
86	20.0
90	8.8
91	15.9
102	5.6

104	10.1
122	7.9
127	3.0
143	12.0
139	24.7

Control compound: omeprazole 11.8

As seen in the foregoing, Compounds I of the present invention and salts thereof have excellent H^+ , K^+ ATPase inhibiting effects, and they are useful for treating human gastrointestinal diseases, such as gastric and duodenal ulcers, Zollinger-Ellison syndrome, etc.

The compounds (I) of the present invention are administered orally as, for example, tablets, capsules, granules, powder, syrup, etc., or parenterally as injections, suppositories, etc. The dosage varies depending on the symptoms, age, etc., but it can be administered 0.1 to 100 mg/kg body weight per day once a day or in several doses.

The following explains the present invention in more concrete terms, referring to working examples and reference examples.

Working Example 1

2-[2-[N-4-(3-fluorophenyl) butyl-N-methyl] amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

In 13 mL of methylene chloride was dissolved 813 mg (3.61 m mol) of 2-[N-4(3-fluorophenyl) butyl-N-methyl] amino ethyl alcohol, to which 3 mL of thionyl chloride was added, and the solution was heated and refluxed for 1 hour. The excess reagent and solvent were distilled away under a reduced pressure, and 542 mg (3.61 m mol) of 2-mercapto benzimidazole and 40 mL of isopropyl alcohol were added to the residue. While the mixture was being stirred, a solution of 318 mg (7.95 m mol) caustic soda in 3 mL of water was added to it. The reaction temperature was increased to 50° C, at which temperature, the stirring was continued for 6 hours. After the reaction was completed, the solvent was distilled away, and the residue was extracted with methylene chloride and water. The organic layer was collected and dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled away. The residue was subjected to column chromatography that used 20 g silica gel and eluted with methylene chloride-methanol (100: 1 ~ 5), thereby obtaining 950 mg (74 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3180, 1620, 1592

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.9 (4H, m), 2.1 ~ 3.0 (6H, m), 2.30 (3H, s), 3.0 ~ 3.3 (2H, m), 6.7 ~ 7.7 (8H, m)

Mass spectrum m/z : 357 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{S}$)

In the same manner as Working Example 1, Working Examples 2 through 4 were conducted.

Working Example 2

2-[2-[N-5-(3-chlorophenyl) pentyl-N-methyl] amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

Using 2-[N-5-(3-chlorophenyl) pentyl-N-methyl] amino ethyl alcohol, the target compound was obtained as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 2930, 1598, 1569, 1439, 1400, 1261

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.0 ~ 2.0 (6H, m), 2.3 ~ 2.8 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.7 ~ 3.1 (2H, m), 3.0 ~ 3.4 (2H, m), 6.8 ~ 7.3 (6H, m), 7.3 ~ 7.7 (2H, m)

Mass spectrum m/z : 387 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{S}$)

Working Example 3

5-fluoro-2-[2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

Using 2-(N-methyl-N-phenyl butyl) amino ethyl alcohol and 5-fluoro-2-mercapto benzimidazole, the target compound was obtained as an oily substance.

/749

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 2930, 1624, 1600, 1442, 1402, 1260, 1133

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.1 ~ 2.0 (4H, m), 2.3 ~ 2.7 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.7 ~ 3.3 (4H, m), 6.6 ~ 7.5 (8H, m)

Mass spectrum m/z : 357 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{S}$)

Working Example 4

2-[1-methyl-2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole (Compound 4-1) and 2-[2-methyl-2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole (Compound 4-2)

Using 2-(N-4-phenyl butyl-N-methyl) amino propyl alcohol, the same reaction as in Working Example 1 was carried out, after which the reaction product was isolated and refined by column chromatography, thereby obtaining the target compounds.

Compound 4-1: oily substance

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 2949, 1499, 1440, 1401, 1268

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3H, d, $J=8$ Hz), 1.5 ~ 2.0 (4H, m), 2.4 ~ 3.1 (6H, m), 2.47 (3H, s), 3.3 ~ 3.9 (1H, m), 7.0 ~ 7.6 (9H, m)

Mass spectrum m/z : 353 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$)

Compound 4-2: mp 75-77° C (ether - petroleum ether)

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 2949, 1499, 1440, 1263

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.11 (3H, apparent d, $J=7$ Hz), 1.4 ~ 2.0 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.3 ~ 2.9 (4H, m), 2.9 ~ 3.6 (3H, m), 6.9 ~ 7.6 (9H, m)

Mass spectrum m/z : 353 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$)

Elemental analysis: as $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$, expected: C, 71.35; H, 7.70; N, 11.89; S, 9.07 and found: C, 71.29; H, 7.73; N, 11.85; S, 9.30

Furthermore, in the same manner as in Working Example 1, compounds of Working Examples 5 through 24 in Table 5 and Working Examples 25 through 42 in Table 6, and Working Examples 45 through 49 in Table 7 were prepared.

TABLE 5



(a)	R ⁴	(b)	(c)
実施例番号		融点 (性状)	質量スペクトル (m/z)
5		mp 137-138°C (AcOEt-hex)	415 (M ⁺)
6		mp 68-71°C (AcOEt-hex)	383 (M ⁺)
7		油状物質 (d)	357 (M ⁺)
8		油状物質 (d)	371 (M ⁺)

TABLE 5 (Continued)

(a)	R ⁴	(b)	(c)
実施例番号		融点 (性状)	質量スペクトル (m/z)
9		油状物質 (d)	385 (M ⁺)
10		油状物質 (d)	374 (M ⁺ +1)
11		油状物質 (d)	469 (M ⁺)
12		mp 54-55°C (AcOEt-hex)	359 (M ⁺)
13		油状物質 (d)	383 (M ⁺)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance.

TABLE 5 (Continued)

(a) 実例 番号	B ¹	(b) 融点 (性状)	(c) 質量スペクトル (m/z)
14	(CH ₂) ₄ CHPh ₂	油状物質 (d)	429 (M ⁺)
15	(CH ₂) ₄ Ph-F	mp 78.5-79.5°C (AcOEt-hex)	343 (M ⁺)
16	(CH ₂) ₄ Ph-Cl	mp 79-81°C (AcOEt-hex)	359 (M ⁺)
17	(CH ₂) ₄ Ph-CF ₃	油状物質 (d)	435 (M ⁺)
18	(CH ₂) ₄ Ph-Cl ₂	油状物質 (d)	436 (M ⁺ +1) 435 (M ⁺)

TABLE 5 (Continued)

(a) 実例 番号	B ¹	(b) 融点 (性状)	(c) 質量スペクトル (m/z)
19	(CH ₂) ₄ Ph-Br	油状物質 (d)	417.419 (M ⁺)
20	CH ₃ CH-(CH ₂) ₃ Ph	油状物質 (d)	354 (M ⁺ +1) 353 (M ⁺)
21	(CH ₂) ₃ CH-Ph CN	油状物質 (d)	365 (M ⁺ +1) 364 (M ⁺)
22	(CH ₂) ₃ CH-Ph Ph	油状物質 (d)	498 (M ⁺)

TABLE 5 (Continued)

(a) 実例 番号	B ¹	(b) 融点 (性状)	(c) 質量スペクトル (m/z)
23	(CH ₂) ₅ -CH-Ph N ₂	油状物質 (d)	436 (M ⁺)
24	(CH ₂) ₅ -CH-Ph N ₂ C ₅ H ₁₁	油状物質 (d)	506 (M ⁺)

TABLE 6

(a) 実例 番号	B ²	B ¹	(b) 融点 (性状)	(c) 質量スペクトル (m/z)
25	S-COOCH ₃	(CH ₂) ₄ Ph-F	油状物質 (d)	415 (M ⁺)
26	S-P	(CH ₂) ₄ Ph-F	油状物質 (d)	404 (M ⁺ +1)
27	P	(CH ₂) ₅ Ph-Cl ₂	油状物質 (d)	405 (M ⁺)
28	S-Cl ₂	(CH ₂) ₄ Ph	油状物質 (d)	374 (M ⁺ +1)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance.

TABLE 7 (Continued)

(a)	TABLE 7 (continued)					(b)	(c)
実例 番号	R ⁴ _a	R ⁴ _b	R ⁵ _a	R ⁵ _b	R ⁴	融点 (性状)	マススペクトル(m/e)
49	H	H	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	mp 134-134.5°C (AcOEt-hex)	353(M ⁺)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum.

Working Example 50

2-[2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

a) In 5 mL of tetrahydrofuran was dissolved 230 mg (0.73 m mol) of 2-benzylthio-1-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethane, and the solution was cooled to -45° C in a nitrogen flow, thereby collecting about 15 mL of liquid ammonia. It was stirred thoroughly at the same temperature, and 13 mg (1.9 m mol) Li was added to it so that the reaction solution stayed blue for 2 minutes or longer. To this reaction solution, 1 mL of anhydrous ethyl alcohol was added to end the reaction, and ammonia was distilled away at room temperature, after which the solvent was further distilled away under a reduced pressure. To the residue, 10 mL tetrahydrofuran and 199 mg (0.73 m mol) 2-chloro-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole were added successively at room temperature, and the mixture was further stirred at 50° C for 4 hours. A few drops of acetic acid was added to the reaction solution to neutralize it, and ethyl acetate was added to extract it from water. The ethyl acetate layer was washed with a 5 % NaHCO₃ aqueous solution and further washed with water several times. Ethyl acetate was distilled away, and the obtained residue was subjected to column chromatography that used 12 g of silica gel and eluted with methylene chloride-methanol (100 : 1 ~ 2), thereby obtaining 301 mg (90 %) of 2-{2-[N-methyl-N-methyl-N-(4-phenyl butyl)] amino ethyl} thio-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole.

mp 91 - 92° C (ethyl alcohol)

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 1684, 1592, 1447, 1227, 738

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.2 ~ 1.8 (4H, m), 2.1 ~ 2.6 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.46 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 6.9 ~ 7.8 (12H), 7.8 ~ 8.1 (2H, m)

Mass spectrum m/z : 457 (M^+ , $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS}$)

Elemental analysis: as $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS}$, expected: C, 73.49; H, 6.83; N, 9.18; S, 7.01 and found: C, 73.40; H, 6.60; N, 9.05; S, 7.19

b) 279 mg (0.61 m mol) of the compound obtained in a) was dissolved in 0.8 mL of acetic acid and 3 mL of methanol, to which solution was added 400 mg (6.1 m mol) zinc, and the mixture was stirred overnight. The reaction solution was diluted with methanol, and the insoluble was filtered with celite and removed. This insoluble was washed with methanol twice. The filtrate and washing liquid were put together, from which the solvent was distilled away, and the obtained residue was extracted with methylene chloride and 5 % sodium bicarbonate water. The organic layer was collected, and the solvent was distilled away. The residue was subjected to column chromatography that used 12 g of silica gel and eluted with methylene chloride-methanol (100 : 3 - 10), thereby obtaining 138 mg (67 %) of the target substance as an oily substance.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3150, 1620, 1605, 1500, 1441

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.8 (4H, m), 2.1 ~ 3.0 (6H, m), 2.29 (3H, s), 3.0 ~ 3.3 (2H, m) 6.9 ~ 7.6 (9H, m)

Mass spectrum m/z : 339 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$)

Working Example 51

2-[2-[N-methyl-N-4-(2-methoxy phenyl) butyl] amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

Using 2-benzylthio-1-[N-methyl-N-4-(2-methoxy) phenyl butyl] amino ethane, the same reaction as the one in Working Example 50 was /753 carried out, thereby obtaining the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 2940, 1495, 1440, 1240, 740

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 1.4 ~ 1.8 (4H, m), 2.3 ~ 3.0 (6H, m), 2.29 (3H, s), 3.0 ~ 3.3 (2H, m), 3.70 (3H, s), 6.7 ~ 7.6 (8H, m)

Mass spectrum m/z: 369 (M⁺, C₂₁H₂₇N₃OS)

Working Example 52

2-[2-(N-methyl-N-5-phenyl pentyl) amino ethyl] thio-5-methoxy-(1H) benzimidazole

Using 2-[2-(N-methyl-N-5-phenyl pentyl) amino ethyl] thio-5- and 6-methoxy-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole and 2-benzyl thio-1-(N-methyl-N-5-phenyl pentyl) amino ethane, the same reaction as the one in Working Example 50 was carried out, thereby obtaining the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm⁻¹: 1630, 1598

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 1.1 ~ 1.9 (6H, m), 2.1 ~ 3.0 (6H, m), 2.30 (3H, s), 3.0 ~ 3.3 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.79 (1H, dd, J=2, 8.5 Hz), 6.98 (1H, d, J=2Hz), 7.16 (1H, br, s, 5H), 7.37 (1H, d, J=8.5 Hz).

Mass spectrum(m/z): 383 (M⁺, C₂₂H₂₉N₃OS)

In the same manner as in Working Example 50, the compounds of Working Examples 53 through 64 in Table 8 were further prepared.

TABLE 8

(a)	(b)	(c)
実例番号	R ²	R ⁴
53	H	(CH ₂) ₅
54	,	(CH ₂) ₅ -Ph
55	,	(CH ₂) ₅
56	,	(CH ₂) ₄ OPh

TABLE 8 (Continued)

(a)	(b)	(c)
実例番号	R ²	R ⁴
57	H	(CH ₂) ₆ Ph
58	,	(CH ₂) ₄
59	,	(CH ₂) ₄
60	,	(CH ₂) ₄ Ph
61	,	(CH ₂) ₄
62	,	(CH ₂) ₅ OPh

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum: d) oily substance.

/754

TABLE 8 (Continued)

(a)	(b)	(c)
実例番号	R ²	R ⁴
63	5-OCH ₃	(CH ₂) ₄
64	5-COOEt	(CH ₂) ₅ Ph

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum: d) oily substance.

Working Example 65

2-[2-(N-methyl-N-3-phenyl-2-propenyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

a) A solution of 5.93 g (31.0 m mol) of 2-(N-t-butyloxy carbonyl-N-methyl) amino ethane thiol, 6.0 g (22.2 m mol) of 2-chloro-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole, and 4.72 g (31.1 m mol) of 1,5-diazabicyclo [5,4,0] undec-5-ene in 100 mL of tetrahydrofuran was heated and refluxed in a nitrogen flow for 2.5 days. After the reaction was completed, the residue obtained by distilling the solvent was extracted with ethyl acetate-water. The organic layer was washed with water and dried, and the solvent was distilled away. The residue was recrystallized from ethyl acetate-hexane, thereby obtaining 6.0 g of the target substance in a crystal form. The mother liquor was concentrated and evaporated and then subjected to column chromatography that used 70 g of silica gel and eluted with methylene chloride-ethyl acetate (40 - 10 : 1), thereby further obtaining 3.43 g of the target compound, 2-[2-(N-t-butyloxy carbonyl-N-methyl) amino ethyl] thio-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole. The total yield was 9.43 g (100 %).

mp 108 - 111° C (ethyl acetate-hexane)

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 1700, 1687, 1490, 1450, 1225

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3x3H, s), 2.89 (3H, s), 3.3 ~ 3.7 (4H, m), 5.47 (2H, s), 6.9 ~ 8.1 (9H, m)

Mass spectrum (m/z): 425 (M^+ , $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$)

Elemental Analysis: as $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, expected: C, 64.91; H, 6.40; N, 9.87; S, 7.54 and found: C, 64.59; H, 6.49; N, 9.90; S, 7.56

b) Using the compound obtained in a), 2-[2-(N-t-butyloxy carbonyl-N-methyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole was obtained as an oily substance according to the method described in Working Example 50-b).

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3170, 1660, 1480, 1435, 1390, 1160

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (3x3H, s), 2.90 (3H, s), 3.1 ~ 3.7 (4H, m), 7.0 ~ 7.7 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 307 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)

c) In 4mL of dioxane was dissolved 2.12 g (6.91 m mol) of the compound obtained in b), and, while the solution was chilled with ice, 25 mL of a 4NHCl-dioxane solution was added to it. The reaction temperature was brought back to room temperature immediately, and, after one-hour stirring, the solvent and reagent were distilled away, thereby obtaining 1.93 g (100 %) of 2-[2-(N-methyl) amino ethyl] thio-(1H) benzimidazole dihydrochloride in a powder form.

mp 182 - 187° C (ethanol)

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 2700, 2565, 2450, 1515, 1456, 1428, 1202, 748

NMR spectrum [d_4 -methanol- CDCl_3 (about 1 : 1)] δ ppm: 2.81 (3H, s), 3.44 (apparent t, $J=7$ Hz), 3.94 (apparent t, $J=7$ Hz), 7.4 ~ 7.9 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 207 (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$)

Elemental Analysis: as $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$, expected: C, 42.86; H, 5.40; Cl, 25.30; N, 15.00; S, 11.44 and found: C, 42.65; H, 5.44; Cl, 25.02; N, 14.76; S, 11.19

d) Into a suspension of 130 mg (0.464 m mol) of the compound obtained in c) and 105 mg (0.695 m mol) of sodium carbonate in 1.5 mL /75 of N,N-dimethyl formamide was added a solution of 101 mg (0.513 m mol) of cinnamyl bromide in 1 mL of N,N-dimethyl formamide, and the mixture was stirred for 3 hours. After the reaction was completed, the solvent was distilled away under a reduced pressure, and the residue was extracted with methylene chloride and water. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled away. The obtained residue was subjected to column chromatography that used 5 g of silica gel and eluted with methylene chloride-methanol (100 : 2 - 4), thereby obtaining 83 mg (55 %) of the target substance as an oily substance.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 1492, 1436

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 2.33 (3H, s), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.0 ~ 3.4 (2H, m), 3.21 (2H, d, $J=6$ Hz), 6.17 (1H, td, $J=16.6$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.9 ~ 7.6 (9H, m)

Mass spectrum (m/z): 323 (M^+ , $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$)

Working Example 66

2-[2-(N-methyl-N-2-oxo-2-phenyl ethyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

In the same manner, the target compound was obtained as an oily substance by the reaction of the compound obtained in Working Example 65-c and phenacyl bromide.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 1692, 1420, 1262

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 2.42 (3H, s), 2.8 ~ 3.7 (4H, m), 4.02 (2H, s), 7.0 ~ 8.1 (9H, m)

Mass spectrum (m/z): 325 (M^+ , $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$)

Working Example 67

2-[2-(N-ethyl-N-3-phenyl propyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

Using 2-(N-ethyl amino ethyl) thio-(1H)-benzimidazole dihydrochloride, which was prepared in the same manner as the compound obtained in Working Example 65-c, and 3-phenyl propyl bromide, the same reaction as in Working Example 65-d was carried out, thereby obtaining the target compound as an oily substance.

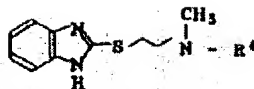
IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 2950, 1499, 1411, 1264

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.13 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.6 ~ 2.2 (2H, m), 2.62 (4H, t, $J=7$ Hz), 2.68 (2H, q, $J=7.5$), 2.8 ~ 3.3 (4H, m), 6.9 ~ 7.3 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.3 ~ 7.7 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 339 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$)

The compound obtained in Working Example 65-c and halides were reacted in the same manner as in Working Example 65-d, thereby obtaining the compounds of Working Examples 68 through 77 shown in Table 9.

TABLE 9



(a) 実施例 番号	R ⁴	(b) 融点 (性状)	(c) マススペクトル (m/z)
68	CH ₂ COOCH ₃	80-80.5°C (AcOEt-hex)	279(M ⁺)
69	(CH ₂) ₃ Ph	油状物質 (d)	326(M ⁺ +1)
70	(CH ₂) ₃	mp 85-87°C (AcOEt-hex)	319(M ⁺)
71	CH ₂ C(=O)(CH ₂) ₃ Ph	油状物質 (d)	367(M ⁺)
72	CH ₂ C(=O)N(CH ₃)(CH ₂) ₃ Ph	油状物質 (d)	396(M ⁺)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance.

/756

TABLE 9 (Continued)

(a) 実施例 番号	R ⁴	(b) 融点 (性状)	(c) マススペクトル (m/z)
73	CH ₂ C(=O)N(CH ₃)(CH ₂) ₃ Ph	油状物質 (d)	382(M ⁺)
74	CH ₂ C(=O)SO ₂ (CH ₂) ₃ Ph	油状物質 (d)	505(M ⁺ -H ₂ O)
75	CH ₂ C(=O)(CH ₂) ₄ Ph	油状物質 (d)	457(M ⁺)
76	CH ₂ C(=O)	油状物質 (d)	331(M ⁺)
77	CH ₂ C(=O)	油状物質 (d)	359(M ⁺)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance.

Working Example 78

2-[2-(N-methyl-N-2-methoxy imino-2-phenyl ethyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole (78-1) and a stereoisomer thereof (78-2)

A solution of 914 mL (2.81 m mol) of the compound of Working Example 66, 734 mg (8.79 m mol) of o-methyl hydroxyamine chloride, and 1.0 mL (12 m mol) of pyridine in 10 mL ethanol was heated and refluxed for 100 minutes. After the solvent was distilled away, the residue was extracted with saturated sodium bicarbonate water and ethyl acetate. The water layer was extracted with ethyl acetate, and the extract was put together with the organic layer and washed with water and saturated brine successively and dried, after which the solvent was distilled away. The thus obtained residue was subjected to column chromatography that used 80 g of silica gel and eluted with ethyl acetate-hexane (2 : 3), thereby obtaining 581 mg (58 %) of target compound 78-1, and further eluted with ethyl acetate-hexane (1 : 1), thereby obtaining 355 mg (35 %) of target compound 78-2.

78-1: mp 94 - 95° C (ethyl acetate-hexane)

IR spectrum (melted film) cm^{-1} : 3060, 2950, 1735, 1620, 1495, 1440, 1270, 1045, 890, 740

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 2.27 (3H, s), 2.7 ~ 3.1 (2H, m), 3.1 ~ 3.4 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.0 ~ 8.0 (9H, m)

Mass spectrum (m/z): 335 [M^+ , ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$)+1]

Elemental analysis: as $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$, expected: C, 64.38; H, 6.26; N, 15.81; S, 9.05 and found: C, 64.42; H, 6.39; N, 15.70; S, 9.09

78-2: oily substance

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3060, 2950, 1735, 1620, 1495, 1440, 1270, 1040, 1025, 895, 740

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 2.36 (3H, s), 2.8 ~ 3.4 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.0 ~ 7.7 (9H, m)

Mass spectrum (m/z): 355 [M^+ , ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$)+1]

Working Example 79

5-N,N-dimethyl carbamoyl-2-[2-[N-4-(3-fluorophenyl) butyl-N-methyl] amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

a) In 10 mL acetic acid was dissolved 1.004 g (2.42 m mol) of the compound of Working Example 25, to which solution was added 1.0 mL concentrated hydrochloric acid, and the mixture was heated and refluxed. Two hours later, 1.0 mL concentrated hydrochloric acid was

added to it. This procedure was repeated two more times, thus conducting heating and refluxing in a total of 7 hours. After the completion of reaction, hydrochloric acid and acetic acid were distilled away under a reduced pressure, and the obtained residue was dissolved in a small quantity of methanol. To this, ether was added to precipitate hydrochloride, which was then filtered. The crystal was washed thoroughly with ether, thereby obtaining 1.08 g (94 %) of a hydrochloride of 5-carboxy-2-[2-[N-4-(3-fluorophenyl) butyl-N-methyl] amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole.

b) A solution of 610 mg (1.29 m mol) of the aforesaid hydrochloride, 322 mg (3.95 m mol) of N,N-dimethyl amine hydrochloride, and 327 mg (1.80 m mol) diethyl chlorophosphate in 3 mL of N,N-dimethyl formamide was cooled to 0° C, to which 1.31 g (12.9 m mol) of triethyl amine was added drop by drop in 5 minutes. After the mixture was allowed to react 2 hours at 0° C and 13 hours at room temperature, /7 the solvent was distilled away under a reduced pressure, and, after 5 % sodium bicarbonate water was added to the obtained residue, extraction was carried out with ethyl acetate. The extracted solution was washed with saturated brine and dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was subsequently distilled away. The residue was subjected to column chromatography that used (50 g) silica gel and eluted with methylene chloride-ethanol (93 : 7), thereby obtaining 495 mg (90 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3050, 2940, 1615, 1395, 1275, 1065, 780

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.9 (4H, m), 2.2 ~ 3.4 (8H, m), 2.37 (3H, s), 3.06 (2x3H, s), 6.6 ~ 7.6 (7H, m)

Mass spectrum (m/z): 428 (M^+ , $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{OS}$)

Working Example 80

4-N,N-dimethyl carbamoyl-2-[2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole

According to the method described in Working Example 79, a carboxylic acid was obtained from 2-[2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-4-methoxy carbonyl-(1H)-benzimidazole, and the target compound was further obtained as an oily substance according to the method described in Working Example 79-b.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3030, 2940, 1635, 1460, 1405, 1270, 1120, 750

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.9 (4H, m), 2.2 ~ 3.3 (8H, m), 2.40 (3H, s), 3.05 (2x3H, s), 6.9 ~ 7.3 (7H, m), 7.52 (1H, dd, $J=4, 9$ Hz)

Mass spectrum (m/z): 410 (M^+ , $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}$)

Working Example 81

2-[2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-4-(4-methyl-1-piperazinyl) carbonyl-(1H)-benzimidazole

According to the method in Working Example 79-b, the target compound was obtained as an oily substance from the carboxylic acid obtained in Working Example 80 and N-methyl piperazine.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3070, 2950, 1635, 1460, 1300, 1005, 755

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.9 (4H, m), 2.1 ~ 3.05 (10H, m), 2.29 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.05 ~ 3.4 (2H, m), 3.68 (4H, br.t, $J=5$ Hz), 7.0 ~ 7.4 (7H, m), 7.4 ~ 7.8 (1H, m)

Mass spectrum (m/z): 465 (M^+ , $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{OS}$)

Working Example 82

2-[2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] thio-4-(N-methyl-N-phenyl carbamoyl)-(1H)-benzimidazole

To a solution of 696 mg (1.52 m mol) of the carboxylic acid obtained in Working Example 80 and 0.4 mL (4.6 m mol) of oxalyl chloride in 7 mL of methylene chloride was added a very small quantity of N,N-dimethyl formamide, and the mixture was reacted at room temperature for 100 minutes. The residue obtained by distilling away the solvent and excess reagent under a reduced pressure was dissolved in 7 mL of methylene chloride and chilled to 0°C , to which was then added drop by drop a solution of 345 mg (3.22 m mol) of N-methyl aniline in 3 mL methylene chloride and further added a solution of 603 mg (7.62 m mol) pyridine in 2 mL of methylene chloride drop by drop. The reaction temperature was brought back to room temperature, and stirring was continued for one more hour. Thereafter, the reaction solution was extracted with 5 % sodium bicarbonate water and methylene chloride. After the organic layer was washed with saturated brine, drying was conducted with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled away. The obtained residue was subjected to column chromatography that used 40 g of silica gel and eluted with methylene

chloride-methanol (96 : 4 ~ 94 : 6), thereby obtaining 600 mg (83 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3030, 2940, 1640, 1590, 1495, 1365, 745

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.9 (4H, m), 2.2 ~ 3.0 (6H, m), 2.43 (3H, s), 3.0 ~ 3.4 (2H, m), 3.48 (3H, s), 6.5 ~ 7.4 (12H, m), 7.48 (1H, dd, $J=2, 7.5$ Hz)

Mass spectrum (m/z): 472 (M^+ , $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OS}$)

Working Example 83

2-[2-[N-4-(3-fluorophenyl) butyl-N-methyl] amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole /758

To an ice-chilled solution of 875 mg (2.45 m mol) of the compound of Working Example 1 in 30 mL of methylene chloride were added in succession 232 mg (2.58 m mol) of t-butyl hydroperoxide and 265 mg (0.25 m mol) of vanadyl acetyl acetonate, and the mixture was stirred at the same temperature for 45 minutes. The reaction solution was diluted with methylene chloride and washed with a dilute aqueous solution of sodium sulfite. The residue obtained when the solvent was distilled away was subjected to column chromatography that used 50 g of alumina and eluted with methylene chloride-methanol (100 : 1 ~ 3), thereby obtaining 407 mg (47 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3170, 1620, 1591, 1038

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.2 ~ 1.8 (4H, m), 2.1 ~ 3.1 (6H, m), 2.23 (3H, s), 3.2 ~ 3.7 (2H, m), 6.6 ~ 7.5 (6H, m), 7.5 ~ 7.9 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 373 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{OS}$)

Working Example 84

2-[2-(N-methyl-N-2-oxo-2-phenyl ethyl) amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

According to the same method as in Working Example 83, the target compound was obtained as an oily substance from the compound of Working Example 66.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 1692, 1457, 1277, 1051

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 2.40 (3H, s), 3.0 ~ 3.8 (4H, m), 4.06 (2H, s), 7.0 ~ 8.2 (9H, m)

Mass spectrum (m/z): 341 (M⁺, C₁₈H₁₉N₃O₂S)

Working Example 85

2-[2-[N-6-(2-fluoro phenyl) hexyl-N-methyl] amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

According to the same method as in Working Example 83, the target compound was obtained as an oily substance from the compound of Working Example 9.

IR spectrum (liq) cm⁻¹: 3160, 3075, 2950, 1495, 1230, 1040, 745

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 1.1 ~ 1.9 (6H, m), 2.0 ~ 3.1 (6H, m), 2.26 (3H, s), 3.2 ~ 3.8 (2H, m), 6.7 ~ 7.5 (6H, m), 7.5 ~ 7.9 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 401 (M⁺, C₂₂H₂₈FN₃OS)

Working Example 86

2-[2-[N-5-(3-chlorophenyl) pentyl-N-methyl] amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

According to the same method as in Working Example 83, the target compound was obtained as an oily substance from the compound of Working Example 2.

IR spectrum (liq) cm⁻¹: 2930, 1599, 1570, 1430, 1402, 1263, 1041

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 1.0 ~ 2.0 (6H, m), 2.1 ~ 2.7 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.7 ~ 3.1 (3H, m), 3.1 ~ 3.7 (2H, m), 6.8 ~ 7.4 (6H, m), 6.5 ~ 6.8 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 403 (M⁺, C₂₁H₂₆ClN₃OS)

Working Example 87

5-fluoro-2-[2-N-methyl-N-4-phenyl butyl] amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

According to the same method as in Working Example 83, the target compound was obtained from the compound of Working Example 3.

mp 95 - 97° C (ethyl acetate-hexane)

IR spectrum (CHCl₃) cm⁻¹: 2930, 1622, 1597, 1489, 1438, 1259, 1131, 1039

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 1.1 ~ 2.0 (4H, m), 2.2 ~ 2.8 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.7 ~ 3.2 (2H, m), 3.1 ~ 3.7 (2H, m), 6.8 ~ 7.9 (8H, m)

Mass spectrum (m/z): 373 (M⁺, C₂₀H₂₄FN₃OS)

Elemental Analysis: as C₂₀H₂₄FN₃OS, expected: C, 64.32; H, 6.48; F, 5.09; N, 11.25; S, 8.58 and found: C, 64.27; H, 6.57; F, 5.35; N, 11.20; S, 8.63

Working Example 88

2-[1-methyl-2-[N-methyl-N-4-phenyl butyl] amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole and a stereoisomer thereof

The compound of Working Example 4-2 was subjected to the same reaction, and the reaction product was separated by column chromatography, thereby obtaining the target compounds individually as oily substances.

The substance eluted first by column chromatography:

IR spectrum (liq) cm⁻¹: 2930, 1497, 1429, 1402, 1262, 1038 /759

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 1.03 (3H, d, J=6 Hz), 1.3 ~ 2.0 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.4 ~ 3.2 (6H, m), 3.2 ~ 3.9 (1H, m), 7.1 ~ 7.5 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.5 ~ 7.9 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 369 (M⁺, C₂₁H₂₇N₃OS)

The substance subsequently eluted by column chromatography:

IR spectrum (liq) cm⁻¹: 2920, 1495, 1447, 1400, 1262, 1035

NMR spectrum (CDCl₃) δ ppm: 1.0 ~ 1.8 (4H, m), 1.38 (3H, d, J=7 Hz), 2.09 (3H, s), 2.1 ~ 2.7 (5H, m), 2.93 (1H, dd, J=6, 12 Hz), 3.49 (1H, m), 6.9 ~ 7.4 (7H, m), 7.5 ~ 7.9 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 369 (M⁺, C₂₁H₂₇N₃OS)

Working Example 89

2-[2-(N-methyl-N-3-phenyl-2-propenyl) amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

A mixture comprised of a solution of 82 mg (0.25 m mol) of the compound of Working Example 65 in 2 mL of methylene chloride and of 0.4 mL of an aqueous solution of 1N sodium bicarbonate was stirred while it was chilled with ice, and 55 mg (0.25 m mol) of 80 % m-chloroperbenzoic acid was added to it. After the system was allowed to react for one hour, the reaction solution was diluted with methylene chloride. After the organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate water and dried with anhydrous sodium sulfate, the solvent was distilled away. The obtained residue was subjected to column chromatography that used 15 g of alumina and eluted with methylene chloride-methanol (5 : 1), thereby obtaining 36 mg (42 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3180, 1602, 1443, 1037

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 2.25 (3H, s), 2.6 ~ 3.6 (6H, m), 6.01 (1H, td, $J=6, 16$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.0 ~ 7.4 (4H, m), 7.18 (5H, s)

Mass spectrum (m/z): 339 (M^+ , $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$)

Working Example 90

2-[2-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

According to the same method as in Working Example 89, the target compound was obtained from the compound of Working Example 50.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3430, 3170, 1620, 1605, 1500, 1420, 1039

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.8 (4H, m), 2.2 ~ 2.8 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.7 ~ 3.1 (2H, m), 3.3 ~ 3.6 (2H, m), 7.0 ~ 7.5 (7H, m), 7.5 ~ 7.8 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 355 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$)

Working Example 91

2-[2-N-methyl-N-4-(2-methoxy) phenyl butyl] amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

According to the same method as in Working Example 89, the target compound was obtained from the compound of Working Example 51.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3150, 2950, 1495, 1240, 1045, 745

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.4 ~ 1.8 (4H, m), 2.2 ~ 2.8 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.8 ~ 3.1 (2H, m), 3.3 ~ 3.6 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.7 ~ 7.5 (6H, m), 7.5 ~ 7.8 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 355 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)

Working Example 92

2-[2-N-methyl-N-3-thienyl propyl] amino ethyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

According to the same method as in Working Example 89, the target compound was obtained from the compound of Working Example 53.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3040, 1522, 1422, 1039

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.81 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.50 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=8$ Hz), 2.6 ~ 3.1 (2H, m), 3.1 ~ 3.7 (2H, m), 6.6 ~ 7.9 (7H, m)

Mass spectrum (m/z): 347 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$)

Working Example 93

N-2-[4-ethoxy carbonyl-(1H)- benzimidazole-2-yl] thioethyl-N-methyl-N-5-phenyl pentyl amine- N-oxide

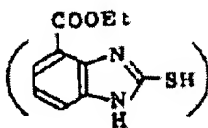
/760

According to the same method as in Working Example 89, the target compound was obtained as an oily substance from the compound of Working Example 64.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 1692, 1308, 1264, 1145

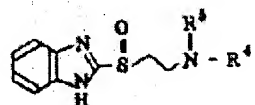
NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.2 ~ 2.1 (6H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.4 ~ 2.8 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.75 (4H, br, s), 4.38 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 6.9 ~ 7.3 (6H, m), 7.6 ~ 7.9 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 248






Using t-butyl hydroperoxide (Method A) in the same manner as in Working Example 83 or using m-chloroperbenzoic acid (Method B) in the same manner as in Working Example 89, the compounds of Working Examples 94 through 106 shown in Table 10, Working Examples 107 through 134 in Table 11, Working Examples 135 through 156 in Table 12, and Working Examples 157 through 165 in Table 13 were prepared.

TABLE 10.



Method A t-BuOOH-VO(acac)₂
Method B m-CPBA

(a)	(e)	(b)	(c)	(f)		
実施例 番号	R ¹	R ⁴	合成法	融点 (性状)	マススペクトル (m/z)	IRスペクトル (cm ⁻¹)
94	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ Ph	B	(d) 油状物質	355(M ⁺)	1038 (CHCl ₃)
95	CH ₃	CH ₂ COOCH ₃	B	(d) 油状物質	295(M ⁺)	1030 (CHCl ₃)
96	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	B	(d) 油状物質	341(M ⁺)	1033 (CHCl ₃)
97	CH ₃	(CH ₂) ₃ 	A	(d) 油状物質	335(M ⁺)	1042 (neat)
98	CH ₃	CH ₂ C(=O)(CH ₂) ₃ Ph O	A	(d) 油状物質	383(M ⁺)	1715, 1045 (neat)
99	CH ₃	 -(CH ₂) ₃ Ph O	A	(d) 油状物質	412(M ⁺)	1640, 1043 (CHCl ₃)
100	CH ₃	CH ₂ C(=O)NH-  -(CH ₂) ₃ Ph O	A	泡状物質 (g)		1649, 1524, 1047 (neat)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance; e) synthesis method; f) IR spectrum; g) foam substance.

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
実例番号	R ¹	R ²	合成法	融点	IRスペクトル (cm ⁻¹)
101	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₄ -Ph	A	油状物質 (g)	1700, 1670, 1398, 1045 (CHCl ₃)
102	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₄ -Ph	A	粉末状物質 (h) mp 127-131°C	1690, 1020 (NaCl)
103	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₁₁	A	油状物質 (g)	1710 (neat), 1050
104	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Cl	A	油状物質 (g)	1685 (neat), 1040
105	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	A	油状物質 (d)	1040 (neat)
106	CH ₃	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	A	油状物質 (d)	1045

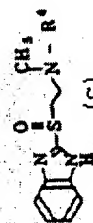


TABLE 11

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
実例番号	R ¹	R ²	合成法	融点 (性状)	IRスペクトル (cm ⁻¹)
107	-(CH ₂) ₅ -Ph	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₄ -Ph	B	油状物質 (d)	1040 (CHCl ₃)
108	(CH ₂) ₄ -OPh	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₄ -Ph	B	油状物質 (d)	1032 (CHCl ₃)
109	(CH ₂) ₄ -Ph	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₁₁	B	油状物質 (d)	1030 (CHCl ₃)
110	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Cl	B	油状物質 (d)	1032 (neat)
111	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -O	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₁₁	B	油状物質 (d)	1040 (neat)
112	Ph(CH ₂) ₃ -O	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₄ -Ph	B	油状物質 (d)	1040 (neat)
113	(CH ₂) ₂ -OPh	CH ₂ -C(=O)-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Cl	B	油状物質 (d)	1038 (CHCl ₃)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance; e) synthesis method; f) IR spectrum; g) foam substance; h) powder substance.

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
実例番号	R ⁴	融点 (°C)	質量 (mg)	合成法	IR スペクトル (cm ⁻¹)
128		油状物質 (d)	451 (M ⁺)	A	1042 (neat)
129		油状物質 (d)	433.45 (M ⁺)	A	1040 (neat)
130		油状物質 (d)	370 (M ⁺ +1)	A	1040 (neat)
131		油状物質 (d)	369 (M ⁺)	A	1045 (neat)
132		油状物質 (g)	436 (M ⁺)	A	1040 (neat)
133		油状物質 (d)	453 (M ⁺ +1)	A	1045 (neat)
134		油状物質 (d)	522 (M ⁺)	A	1045 (neat)

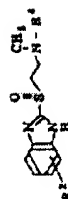
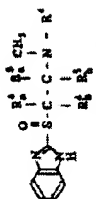


TABLE 12

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
実例番号	R ⁴	融点 (°C)	質量 (mg)	合成法	IR スペクトル (cm ⁻¹)
135	5-OCH ₃	油状物質 (d)	398 (M ⁺)	B	1026 (CHCl ₃)
136	5-OCH ₃	油状物質 (d)	391 (M ⁺)	B	1030 (CHCl ₃)
137	5-COOCH ₃	mp 88-90°C (other benzene)	431 (M ⁺)	A	1045
138	F	mp 69-71°C (AcOEt-benz)	419 (M ⁺)	A	1026 (neat)
139		mp 78-80°C (AcOEt-benz)	421 (M ⁺)	A	1040 (neat)
140	5-C4	mp 70-72°C (AcOEt-benz)	369 (M ⁺)	A	1040 (CHCl ₃)
141	4-COOCH ₃	油状物質 (d)	414 (M ⁺ +1)	A	1710, 1045 (neat)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance; e) synthesis method; f) IR spectrum; g) foam substance.

TABLE 13



(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
Working example number	Melting point (property)	Mass spectrum	Oily substance	Synthesis method	IR spectrum
157	118-121° (AcOEt-hex)	399 (M ⁺ -H ₂ O)	1030 (NaI)	A	1042 (CHCl ₃)
158	Oil substance (d)	413 (M ⁺ -H ₂ O)	1025 (NaI)	A	1046 (CHCl ₃)
159	mp 158-160°C (AcOEt-hex)	432 (M ⁺ -1)	1046 (NaI)	A	1041 (CHCl ₃)
160	mp 139-120°C (AcOEt-hex)	431 (M ⁺)	1044 (NaI)	A	1036 (CHCl ₃)
161	mp 144-145°C (CH ₂ Cl ₂ -hex)	383 (M ⁺)	1045 (NaI)	A	1032 (CHCl ₃)

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
Working example number	Melting point (property)	Mass spectrum	Oily substance	Synthesis method	IR spectrum
162	Isomer of 161	383 (M ⁺)	1040 (NaI)	A	1042 (CHCl ₃)
163	mp 112-113°C (CH ₂ Cl ₂ -hex)	369 (M ⁺)	1028 (NaI)	A	1031 (CHCl ₃)
164	mp 112-113°C (CH ₂ Cl ₂ -hex)	351 (M ⁺ -H ₂ O)	1028 (NaI)	A	1040 (CHCl ₃)
165	Oil substance (g)	369 (M ⁺)	1028 (CHCl ₃)	A	1045 (CHCl ₃)

Key: a) working example number; b) melting point (property); c) mass spectrum; d) oily substance; e) synthesis method; f) IR spectrum; g) foam substance.

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
Working example number	Melting point (property)	Mass spectrum	Oily substance	Synthesis method	IR spectrum
142	Oil substance (d)	423 (M ⁺)	1042 (CHCl ₃)	A	1042 (CHCl ₃)
143	Oil substance (d)	423 (M ⁺)	1046 (CHCl ₃)	A	1046 (CHCl ₃)
144	mp 119-121° (AcOEt-hex)	423 (M ⁺)	1041 (CHCl ₃)	A	1041 (CHCl ₃)
145	Oil substance (d)	441 (M ⁺)	1040 (NaI)	B	1040 (NaI)
146	Oil substance (d)	427 (M ⁺)	1040 (NaI)	A	1040 (NaI)
147	Oil substance (d)	304 (M ⁺)	1050 (NaI)	A	1050 (NaI)
148	mp 63.5-66° (AcOEt-hex)	461 (M ⁺)	1036 (CHCl ₃)	A	1036 (CHCl ₃)
149	Oil substance (d)	461 (M ⁺)	1032 (CHCl ₃)	A	1032 (CHCl ₃)

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
Working example number	Melting point (property)	Mass spectrum	Oily substance	Synthesis method	IR spectrum
150	Oil substance (d)	491 (M ⁺ -H ₂ O)	1040 (NaI)	A	1040 (NaI)
151	Oil substance (d)	433 (M ⁺ -H ₂ O)	1031 (NaI)	A	1031 (NaI)
152	Oil substance (d)	437 (M ⁺)	1040 (NaI)	A	1040 (NaI)
153	Oil substance (d)	368 (M ⁺ -H ₂ O)	1065 (NaI)	A	1065 (NaI)
154	Oil substance (d)	488 (M ⁺)	1045 (NaI)	A	1045 (NaI)
155	Oil substance (d)	426 (M ⁺)	1055 (NaI)	A	1055 (NaI)
156	Oil substance (g)	405 (M ⁺ -H ₂ O)	1050 (NaI)	A	1050 (NaI)

Working Example 166

2-[2-[N-5-(3-chlorophenyl) pentyl-N-methyl] amino ethyl]
sulfinyl-(1H)-benzimidazole hydrochloride

Into an ice-chilled solution of 525 mg (1.30 mmol) of the compound of Working Example 86 in 20 mL of methylene chloride was added a 4N hydrochloric acid-dioxane solution drop by drop. Methylene chloride was mostly distilled away, and ether was added to precipitate a hydrochloride, thereby obtaining 570 mg of a powder.

Decomposition point: 110 - 130° C

IR spectrum (nujol) cm^{-1} : 2700 - 2300 (br), 1600, 1365, 1070, 895, 748

Working Example 167

4-ethoxy carbonyl-2-[2-[N-6-(2-fluoro phenyl) hexyl-N-methyl]
amino ethyl] thio-(1H)-benzimidazole hydrochloride

In the same manner as in Working Example 166, the target compound in a powder form was obtained using the compound of Working Example 41.

Decomposition point: 140 - 150° C

IR spectrum (nujol) cm^{-1} : 2800 - 2300 (br), 1720, 1623, 1290, 1165, 750

Working Example 168

2-(1-methyl-4-piperidyl)-thio-(1H)-benzimidazole

a) In the same manner as in Working Example 65-a, using 4-mercapto-1-methyl piperidine, 2-[4-(1-methyl piperidinyl)] thio-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole was obtained as crystals whose melting point was from 176.5 to 177.5° C.

b) In the same manner as in Working Example 50-b, using the compound obtained in a), the target compound was obtained as crystals whose melting point was from 182.5 to 184° C (ethanol-hexane).

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 3410, 1618, 1590, 1440

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 2.18 (3H, s), 2.4 ~ 2.9 (2H, m), 3.5 ~ 4.0 (1H, m), 7.0 ~ 7.6 (4H, m)

Mass spectrum m/z : 248 [M^+ , ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$)+1]

Elemental analysis: as $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$, expected: C, 63.12; H, 6.93; N, 16.99; S, 12.96 and found: C, 63.26; H, 6.94; N, 16.86; S, 12.98

Working Example 169

4-[2-(benzimidazolyl)] thio-1-methyl piperidine N-oxide

A mixture of 1.14 g (4.6 m mol) of the compound of Working Example 168, 10 mL of methylene chloride, and 7.4 mL of a 1M sodium bicarbonate aqueous solution was stirred thoroughly, to which 1.00 g (4.6 m mol) of 80 % m-chloroperbenzoic acid was gradually added. After the mixture was stirred for 1 hour and 30 minutes, 10 % sodium sulfite was added to terminate the reaction. The water layer was taken, from which water was distilled away under a reduced pressure, and the residue was suspended in 50 mL of methylene chloride. To this suspension, 10 g alumina was added, and the suspension was stirred overnight. The suspension thus obtained was charged into a column prepared by using 70 g of alumina and eluted with methylene chloride-methanol (10 - 7 : 1), thereby obtaining the target compound as a foam substance. It was learned from alumina thin-layer chromatography [methylene chloride-methanol (10 : 1)] that this compound was an approximately 3 : 1 mixture (stereoisomer).

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 3370, 1439, 1403, 965

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 3.19 (3H, br, s), 3.7 ~ 4.4 (1H, br, s), 6.9 ~ 7.6 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 247 [M^+ , ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$)-16(CH_4 or O)]

Working Example 170

4-(2-benzimidazolyl) sulfinyl-1-methyl piperidine N-oxide

Using the compound of Working Example 169 and also carrying out the same reaction in Working Example 169, the target compound was obtained as a foam substance.

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 3400, 1440, 1430, 1058, 1035, 928

NMR spectrum (d_4 -methanol) δ ppm: 3.18 (3/2H, s), 3.34 (3H/2, s), 7.2 ~ 7.9 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 263 [M^+ , ($C_{13}H_{17}N_3O_2S$)-16(CH_4 or O)]

Working Example 171

2-[4-(piperidyl)]sulfinyl (1H)-benzimidazole

/764

a) In the same manner as in Working Example 65-a, using 1-t-butyloxy carbonyl-4-mercapto piperidine, 2-(1-t-butyloxy carbonyl-4-piperidyl) thio-1-phenyl-carbonyl methyl benzimidazole was obtained as crystals whose melting point was from 173 to 174.5° C.

b) To 1.61 g (3.57 m mol) of the compound obtained in a) was added 15 mL of a 4N hydrochloric acid-dioxane solution, and the mixture was cooled with ice and stirred for 40 minutes. The residue obtained by distilling away the solvent and reagent was suspended in 20 mL of methylene chloride and cooled to -78° C, and 1.80 g (17.8 m mol) of triethyl amine and 2.47 mL (17.8 mL [sic]) of trifluoroacetic anhydride were added to this. About 10 minutes later, the reaction temperature was brought back to room temperature, and stirring was continued for 1 more hour. The reaction solution was extracted with methylene chloride-water layers, and the organic layer was washed with 5 % sodium bicarbonate water and water and dried, after which the solvent was distilled away, thereby obtaining 1.59 g (100 %) of 1-phenyl carbonyl methyl-2-(1-trifluoroacetyl-4-piperidyl) thio-benzimidazole. mp: 156.5 - 157° C.

c) Using the compound obtained in b), 2-(1-trifluoro acetyl-4-piperidyl) thio-(1H)-benzimidazole was obtained as crystals whose melting point was from 161.5 to 162° C in the same manner as in Working Example 50-b.

d) Through the same reaction as that of Working Example 89, 2-[4-(1-trifluoro acetyl piperidyl) sulfinyl-(1H)-benzimidazole was obtained as crystals whose melting point was from 178.5 to 179.5° C.

e) In 5.4 mL of methanol was dissolved 594 mg (1.72 m mol) of the compound obtained in d), to which solution 1.1 mL of 28 % aqueous ammonia was added, and the mixture was left standing overnight. The crystalline residue obtained after the solvent and reagent were distilled away was washed with i-propanol and methylene chloride in succession, thereby obtaining 156 mg (mp: 190 - 192° C) of the target compound. The residue obtained by distilling away the solvent in the

washing solution was subjected to column chromatography that used 25 g alumina and eluted with methylene chloride-methanol (100 : 4-20), thus further obtaining 225 mg of the target compound. Total yield: 381 mg (89 %).

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 3430, 1638, 1600, 1446, 1024

Mass spectrum (m/z): 249 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$)

Working Example 172

2-(1-benzyl-4-piperidyl) sulfinyl-(1H)-benzimidazole

Into a solution of 26 mg (0.10 m mol) of the compound obtained in Working Example 171-d) in 1 mL of N,N-dimethyl formamide, 21 mg (0.12 m mol) benzyl bromide and 7 mg (0.07 m mol) sodium carbonate were added and stirred for 3 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and washed with water several times, thereby eliminating N,N-dimethyl formamide, and the solvent was distilled away. The obtained residue was subjected to column chromatography that used 10 g alumina and eluted with methylene chloride-methanol (100: 2-4), thereby obtaining 30 mg (80 %) of the target compound.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3410, 1618, 1601, 1583, 1039

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.4 ~ 2.3 (6H, m), 2.5 ~ 3.4 (3H, m) 3.43 (2H, s), 7.1 ~ 7.9 (4H, m), 7.21 (5H, s)

Working Example 173

2-(1-methoxy carbonyl methyl [illegible]-piperidyl) sulfinyl-(1H)-benzimidazole

Using a methyl bromoacetate, the target compound was obtained according to the same method as in Working Example 172.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3430, 1742, 1040

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.7 ~ 2.7 (6H, m), 2.8 ~ 3.3 (3H, m), 3.21 (2H, m), 3.68 (3H, s), 7.2 ~ 7.9 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 321 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$)

Working Example 174

2-[1-(2-pyridyl) methyl-4-piperidyl] sulfinyl-(1H)-benzimidazole

Using 2-chloromethyl pyridine, the target compound was obtained /765 according to the same method as in Working Example 172.

IR spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3420, 1592, 1572, 1125, 1041

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.5 ~ 2.5 (6H, m), 2.6 ~ 3.5 (3H, m), 3.61 (2H, s), 6.9 ~ 7.8 (7H, m), 8.4 ~ 8.6 (1H, m)

Mass spectrum (m/z): 340 (M^+ , $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$)

Working Example 175

2-(1-methyl-4-piperidyl)-sulfinyl-(1H)-benzimidazole

Using methyl iodide, the target compound was obtained according to the same method as in Working Example 172. mp: 197.5 - 198.5° C.

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 3420, 1450, 1430, 1408, 1055

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.6 ~ 2.4 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.7 ~ 3.4 (3H, m), 7.2 ~ 7.8 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 263 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$)

Working Example 176

2-(3-azetidyl) sulfinyl-(1H)-benzimidazole

Using 1-t-butyloxy carbonyl-3-mercapto azetidine, the target compound was obtained in the same manner as in Working Example 171. mp: 150 - 153° C (ethanol-hexane).

IR spectrum (nujol) cm^{-1} : 1141, 1053, 744

NMR spectrum (270 MHz, d_6 -DMSO+ D_2O) δ ppm: 3.7 ~ 3.8 (2H, m), 3.95 ~ 4.05 (1H, m), 4.3 ~ 4.4 (1H, m), 7.2 ~ 7.3 (2H, m), 7.6 ~ 7.7 (2H, m)

Working Example 177

2-(1-benzyl-3-azetidyl) sulfinyl-(1H)-benzimidazole (177-1) and 2,3-dihydro-2-(N,N-dibenzyl) amino methyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole (177-2)

Using benzyl bromide and the compound of Working Example 176, a reaction was carried out in the same manner as in Working Example 172. The reaction product was separated by column chromatography, thereby obtaining the target compounds individually.

177-1: mp 162 - 163° C.

NMR spectrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.3 ~ 3.4 (1H, m), 3.55 ~ 3.8 (5H, m), 4.15 ~ 4.25 (1H, m) 7.15 ~ 7.45 (9H, m)

Mass spectrum (m/z): 311 (M⁺, C₁₇H₁₇N₃OS)

177-2: mp 160 - 162° C.

NMR spectrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.05 ~ 3.15 (1H, m), 3.4 ~ 3.5 (1H, m), 3.6 ~ 3.8 (3H, m) 3.85 ~ 3.95 (2H, m), 4.15 ~ 4.25 (1H, m), 4.3 ~ 4.45 (1H, m), 7.25 ~ 7.5 (8H, m), 7.85 ~ 7.9 (1H, m)

Mass spectrum (m/z): 401 (M⁺, C₂₄H₂₃N₃OS)

Working Example 178

2-(1-methyl-3-azetidyl) sulfinyl-(1H)-benzimidazole (178-1) and 2,3-dihydro-2-(N,N-dimethyl) amino methyl thiazolo [3,2-a] benzimidazole (178-2)

Using methyl iodide, the target compound was obtained in the same manner as in Working Example 177.

178-1:

NMR spectrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.41 (3H, m), 3.5 ~ 3.6 (1H, m), 3.7 ~ 3.8 (2H, m), 3.8 ~ 3.9 (1H, m), 4.2 ~ 4.3 (1H, m), 7.3 ~ 7.4 (2H, m), 7.6 ~ 7.7 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 235 (M⁺, C₁₁H₁₃N₃OS)

178-2:

NMR spectrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.50 (2x3H, s), 2.8 ~ 2.95 (1H, m), 3.2 ~ 3.35 (1H, m), 4.0 ~ 4.15 (1H, m) 4.35 ~ 4.45 (1H, m), 4.6 ~ 4.7 (1H, m), 7.35 ~ 7.5 (3H, m), 7.85 ~ 7.95 (1H, m)

Reference Example 1

/766

2-chloro-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole

To 120 mL of a solution of 6.0 g (39.3 m mol) of 2-chlorobenzimidazole and 8.64 g (43.4 m mol) of phenacyl bromide in N,N-dimethyl formamide was added 4.38 g (47.7 m mol) of triethyl amine, and the mixture was stirred for one hour and a half. The residue obtained by distilling away the solvent was extracted with ethyl acetate-water. After the organic layer was washed with water several times, the residue was dried, and the solvent was distilled away. The residue was recrystallized from ethyl acetate-methylene chloride, thereby obtaining 7.04 g of the target compound. The residue obtained by concentrating the mother liquor was subjected to column chromatography that used 35 g of silica gel and eluted with methylene chloride ~ methylene chloride-ethyl acetate (10 : 1), thus further obtaining 2.07 g of the target compound. Total yield: 9.11 g (86 %), mp: 168 - 169° C (methylene chloride - diisopropyl ether)

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 1690, 1595, 1578, 1448

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 5.48 (2H, s), 6.9 ~ 7.9 (7H, m), 7.9 ~ 8.1 (2H, m)

Mass spectrum (m/z): 270 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$)

Elemental Analysis: as $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$, expected: C, 66.54; H, 4.10; Cl, 13.10; N, 10.35 and found : C, 66.67; H, 4.03; Cl, 13.26; N, 10.35

Reference Example 2

2-ethyl sulfonyl-5 and 6-methoxy-1-phenyl carbonyl methyl benzimidazole

a) To a solution of 25.6 g (0.142 mol) of 2-mercapto-5-methoxy-(1H)-benzimidazole in 300 mL of methanol were added at room temperature 36 mL of a 2N caustic soda aqueous solution and 44.37 g (0.284 g [sic]) of ethyl iodide, and the mixture was subsequently stirred for 10 minutes at 50° C. To this was further added 36 mL of a 2N caustic soda aqueous solution, and the mixture was stirred at the same temperature for 25 minutes. After the mixture was brought back to room temperature, it was neutralized with 2N hydrochloric acid, and the excess reagent and solvent were distilled away. The obtained residue was extracted with methylene chloride-water and further extracted with methylene chloride from the water layer. The organic layers were put together, from which the solvent was distilled away, thereby obtaining 26.63 g (90 %) of 2-ethylthio-5-methoxy-(1H)-benzimidazole. mp: 94 - 103° C.

b) 3.31 g (15.9 m mol) of the compound obtained in a) was dissolved in 30 mL of N,N-dimethyl formamide, to which solution were added 150 mg (19 m mol) of lithium hydride and 3.16 g (15.9 m mol) phenacyl bromide, and the mixture was stirred overnight at room temperature. Several drops of acetic acid were added to this to terminate the reaction, and the solvent was distilled away under a reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate-water, and the organic layer was washed with water several times. The residue obtained by distilling away the solvent was subjected to column chromatography that used 100 g of silica gel, thereby obtaining 4.14 g (80 %) of 2-ethylthio-5- and 6-methoxy-1-phenyl carbonyl benzimidazole. mp: 164.5 - 167° C.

c) Into a mixture of 32.09 g (98.4 m mol) of the compound obtained in b), 314 mL of 1M sodium bicarbonate water, and 500 mL of methylene chloride was gradually added 44.45 g (206 m mol) of 80 % m-chloroperbenzoic acid while the mixture was chilled with ice. Twenty minutes later, the mixture was brought back to room temperature and stirred further for 5 hours. After the reaction was completed, the reaction system was diluted with methylene chloride, and the organic layer was taken and washed with 5 % sodium bicarbonate water, 10 % sodium sulfite, and water in succession. After the product was dried, the solvent was distilled away, and the obtained residue was recrystallized from methylene chloride and ethanol, thereby obtaining 28.14 g of the target substance. The mother liquor was subjected to column chromatography that used 100 g of silica gel, and the portion that was eluted with methylene chloride ~ methylene chloride-ethyl acetate (10 : 1) was collected and further recrystallized with ethanol, thereby obtaining 2.95 g of the target substance. Total yield: 31.0 g (88 %), mp: 128 - 131° C (methylene chloride - ethanol).

IR spectrum (KBr) cm^{-1} : 1695, 1320, 1227, 1189, 1131

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.43 (2H, br, q, $J=7$ Hz), 3.70 & 3.78 (1 : 1, 3H, s), 5.90 (2H, s), 6.5 ~ 8.2 (8H, m)

Mass spectrum (m/z): 358 (M^+ , $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)

Elemental Analysis: as $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, expected: C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82; S, 8.95 and found : C, 60.24; H, 4.88; N, 7.87; S, 9.08 /767

Reference Example 3

2-(N-t-butyloxy carbonyl-N-methyl) amino ethane thiol

To a solution of 14 g (157 m mol) of amino thiazole in 300 mL of tetrahydrofuran was added 3.29 g (86.6 m mol) of lithium aluminum hydride while the reaction system was kept in a nitrogen flow and chilled with ice, and the system was stirred at the same temperature for 10 minutes. The reaction temperature was brought back to room temperature, and the system was further stirred for 2 hours. Thereafter, while the system was chilled with ice, 4 mL of a 10 % caustic potash aqueous solution was added to terminate the reaction. The reaction mixture was filtered with celite, and the precipitate was washed with tetrahydrofuran twice. To a liquid (400 mL in total) comprised of the filtrate and washing solution were added several drops of 10 % caustic potash and 30 mL of water and further added 24.5 g (112 m mol) of dicarbonic-di-t-butyl ester, and the mixture was stirred for about 10 minutes. The solvent was distilled away under a reduced pressure, and the residue was extracted with methylene chloride and water. The residue from which methylene chloride had been distilled away was distilled under a reduced pressure, thereby obtaining 13.74 g (46 %) of the target compound. bp₁₆: 117 - 119° C.

NMR spectrum (CDCL₃) δ ppm: 1.45 (3 X 3H, s), 2.4 ~ 2.8 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.2 ~ 3.6 (2H, m)

Reference Example 4

2-benzylthio-1-(N-methyl-N-4-phenyl butyl) amino ethane

a) 10.0 g (130 m mol) of cysteamine was dissolved in 35 mL of water and 35 mL of tetrahydrofuran, to which solution was added 22.05 g (130 m mol) of benzyl bromide drop by drop while the solution was chilled with ice. After the addition was completed, the reaction temperature was brought back to room temperature, and the system was stirred for 30 minutes. Subsequently, 9.87 g (93 m mol) of sodium carbonate was added, and the system was cooled with ice again. To this was added 23 mL (about 260 m mol) of acetic acid-formic acid anhydride, and sodium carbonate was further added until the reaction solution was neutralized. Thirty minutes later, tetrahydrofuran was distilled away, and extraction was carried out on the remaining water layer with methylene chloride. The solvent was distilled away, and the residue was subjected to column chromatography that used 350 g of silica gel and eluted with methylene chloride ~ methylene chloride-ethyl acetate (20 : 1), thereby obtaining 12.1 g (49 %) of 2-benzylthio-1-formamide ethane.

b) To 48 mg (1.1 m mol) of a suspension of 55 % sodium hydride that was washed with n-hexane was added 2 mL of tetrahydrofuran in a nitrogen flow, and the system was cooled to -50° C, to which were then

added a solution of 408 mg (1.2 m mol) of the compound obtained in a) in 2 mL of tetrahydrofuran and a solution of 260 mg (1.0 m mol) of 4-phenyl butyl iodide in 4 mL of N, N-dimethyl formamide. The reaction temperature was brought back gradually to room temperature, at which temperature the system was stirred for 5 hours. The reaction solution was neutralized by the addition of several drops of acetic acid and extracted with ethyl acetate - water. The organic layer was washed once with 5 % sodium bicarbonate water and several times with water and dried, after which the solvent was distilled away. The residue was subjected to column chromatography that used 15 g of silica gel and eluted with methylene chloride ~ methylene chloride-ethyl acetate (10 : 1), thereby obtaining 312 mg (80 %) of 2-benzylthio-1-(N-formyl-N-4-phenyl butyl) amino ethane.

c) To a suspension of 134 mg (3.53 m mol) of lithium aluminum hydride in 9 mL of tetrahydrofuran, said suspension being heated to 50° C, a solution of 425 mg (1.30 m mol) of the compound obtained in b) in 5 mL of tetrahydrofuran was added in a nitrogen flow over the course of 15 minutes drop by drop. After the mixture was stirred for 1 hour at the same temperature, the temperature was brought back to room temperature, and the excess reagent was decomposed by adding a 10 % caustic potash aqueous solution. A mixture thus obtained was filtered with celite, and the precipitate was washed with tetrahydrofuran. The filtrate and washing solution were put together and concentrated/evaporated, and the residue was subjected to column chromatography that used 12 g silica gel and eluted with methylene chloride-methanol (100 : 1 ~ 4), thereby obtaining 247 mg (61 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 1604, 1499, 1456, 698

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.2 ~ 1.8 (4H, m), 2.1 ~ 2.8 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.49 (4H, s), 3.67 (2H, s), 7.19 (5H, s), 7.26 (5H, s)

Mass spectrum (m/z): 313 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NS}$)

Reference Example 5

2-[N-6-(2,4-dichlorophenyl) hexyl-N-methyl] amino ethanol

To a solution of 1.30 g (4.90 m mol) of 2,4-dichlorohexyl chloride and 1.10 g (15 m mol) of N-methyl amino ethanol in 12 mL of N,N-dimethyl formamide were added 685 mg (5.0 m mol) of potassium carbonate and 743 mg (5.0 m mol) of sodium iodide, and the mixture was heated and stirred for 2 hours at 100° C. The excess N-methyl amino ethanol and the solvent were distilled away under a reduced pressure, /768

and the obtained residue was extracted with 5 % sodium bicarbonate water - methylene chloride. Extraction was carried out on the water layer with methylene chloride, and the extract was put together with the aforesaid organic layer, and this mixture was dried with anhydrous sodium sulfate. The residue obtained by distilling away the solvent was subjected to column chromatography that used 50 g of silica gel and eluted with methylene chloride - methanol (85 : 15 - 80 : 20), thereby obtaining 1.31 g (88 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3400, 2930, 1470, 1385, 1045, 820

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.1 ~ 1.9 (8H, m), 2.1 ~ 2.9 (6H, m) 2.23 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 7.1 ~ 7.5 (3H, m)

Reference Example 6

2-[N-4-(3-fluorophenyl) butyl-N-methyl] amino alcohol

a) 3.73 g (19.0 m mol) of 4-(3-fluorophenyl) methyl butyrate and 20 mL of N-methyl amino ethanol were heated and stirred for 3 hours at 100° C. The excess reagent was distilled away under a reduced pressure, and the obtained residue was extracted with water and methylene chloride. The organic layer was taken and dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was subsequently distilled away. The residue was subjected to column chromatography that used 100 g of silica gel and eluted with methylene chloride - methanol (100 : 1 - 4), thereby obtaining 3.65 g (80 %) of 2-[N-4-(3-fluorophenyl) butyryl-N-methyl] aminoethyl alcohol as an oily substance.

IR spectrum: 3400, 1622, 1588, 1487, 1253, 784

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.7 ~ 2.9 (6H, m), 2.92 (3/5H, s), 2.98 (12/5H, s), 3.2 ~ 4.0 (5H, m), 6.6 ~ 7.5 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 239 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$)

b) A solution of 3.60 g (14.2 m mol) of the compound obtained in a) in 50 mL of tetrahydrofuran was added drop by drop into a suspension of 1.72 g (45.3 m mol) of lithium aluminum hydride in 50 mL of tetrahydrofuran over the course of 30 minutes while the suspension was heated and refluxed. After the reaction solution was heated and refluxed for one more hour, it was diluted with tetrahydrofuran and cooled with ice, and the excess reagent was decomposed with a 10 % caustic potash solution. The reaction solution was filtered with celite, and the precipitate was washed with tetrahydrofuran. The

washing solution and filtrate were put together, from which the solvent was eliminated by distillation, thereby obtaining 3.17 g (99 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3440, 1620, 1588, 1487, 1253, 782

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 1.3 ~ 1.9 (4H, m), 2.1 ~ 2.8 (4H, m), 2.18 (3H, s), 3.46 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.02 (1H, br. s), 3.55 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.6 ~ 7.4 (4H, m)

Mass spectrum (m/z): 225 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FNO}$)

Reference Example 7

3-methyl-2-(N-methyl-N-3-phenyl propyl) aminobutyl alcohol

a) After 1.49 g (35 m mol) of a 55 % sodium hydride suspension was washed with n-hexane, 60 mL of N,N-dimethyl formamide was added to it. This suspension was chilled with ice, to which a solution of 4.01 g (31 m mol) of 4-isobutyl-2-oxazolidinone in 30 mL of tetrahydrofuran was added drop by drop over the course of 20 minutes, and the solution was further stirred for 10 minutes at the same temperature. Thereafter, a solution of 6.80 (34 m mol) of 3-phenyl propyl bromide in 30 mL of tetrahydrofuran was added drop by drop over the course of 10 minutes. After the reaction temperature was brought back to room temperature and the solution was stirred overnight, a saturated ammonium chloride aqueous solution was added, and the solvent was eliminated by distillation under a reduced pressure. The residue was extracted with water and ethyl acetate, and the water layer was further extracted with ethyl acetate. The extract and the organic layer were put together and dried, and the solvent was subsequently distilled away. The obtained residue was subjected to column chromatography that used silica gel and eluted with ethyl acetate - hexane (3 : 7), thereby obtaining 7.7 g (100 %) of 4-isobutyl-3-(3-phenyl) propyl-2-oxazolidinone as an oily substance.

According to the same method as Reference Example 6-b), the target compound was obtained from the compound obtained in a). /769

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3440, 3040, 2950, 1460, 1055, 700

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 0.82 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.4 ~ 3.0 (8H, m), 2.36 (3H, s), 3.18 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.56 (1H, dd, $J=5, 10\text{ Hz}$), 3.45 (1H, s), 7.22 (5H, s)

Mass spectrum (m/z): 235 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$)

Reference Example 8

2-(N-methyl-N-4-phenyl-1-methyl butyl) amino ethanol

To a solution of 2.0 g (12.7 m mol) of methyl 3-phenyl propyl ketone and 5.77 g (77 m mol) of N-methyl amino alcohol in 20 mL of anhydrous methanol was added 12.7 mL (25.4 m mol) of a 2N-hydrochloric acid anhydrous methanol solution, and the mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. To this solution was added drop by drop a solution of 564 mg (9.0 m mol) of sodium cyanoboronate in 7 mL of methanol over the course of 15 minutes, and the mixture was further stirred for 21 hours. The reaction solution was chilled with ice, to which concentrated hydrochloric acid was added drop by drop in a small quantity at a time to bring the pH of the solution into an acid range, and the solvent was then eliminated by distillation under a reduced pressure. The residue was dissolved in about 100 mL of water, and this solution was washed with ether twice. To this, solid caustic potash was added little by little to make the solution alkaline, and salt was added for salting out, followed by an extraction with methylene chloride. The extracted solution was dried with potassium carbonate, and the solvent was eliminated by distillation, thereby obtaining 2.58 g (92 %) of the target compound as an oily substance.

IR spectrum (liq) cm^{-1} : 3400, 2930, 1455, 1040, 742, 700

NMR spectrum (CDCl_3) δ ppm: 0.92 (3H, d, $J=7$ Hz), 1.0 ~ 2.0 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.4 ~ 3.0 (6H, m), 3.52 (2H, t, $J=6$ Hz), 7.22 (5H, s)

Mass spectrum (m/z): 221 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$)